

L'HYPOPHYSE

ÉTUDE DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

PAR

FERNAND MASAY

(Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université libre de Bruxelles pour l'obtention du grade de Docteur spécial en sciences médico-chirurgicales.)



BRUXELLES
IMPRIMERIE SCIENTIFIQUE
CHARLES BULENS, ÉDITEUR
75, rue Terre-Neuve, 75

1908

L'HYPOPHYSE

ÉTUDE DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

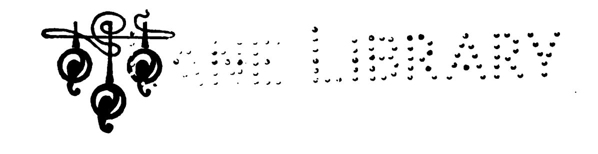
par Fernand MASAY

L'HYPOPHYSE

ÉTUDE DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

PAR

FERNAND MASAY



BRUXELLES
IMPRIMERIE SCIENTIFIQUE
CHARLES BULENS, ÉDITEUR
75, rue Terre-Neuve, 75

—

1908

INTRODUCTION

Un des plus curieux phénomènes de l'histoire de la Physiologie, c'est l'importance extraordinaire qu'ont prise en ces dernières années des organes qu'on avait cru longtemps sans fonction et en voie de dégénérescence. Ainsi la glande thyroïde, les capsules surrénales, la glande pituitaire sont maintenant jugées dignes de la plus sérieuse attention. Déjà les premières ont pris rang parmi les organes indispensables à la vie. Mais les incertitudes de l'expérimentation ont jusqu'ici rendu difficile l'étude de l'hypophyse. Cependant, des indices sérieux tendent à faire admettre que son importance est réelle. A vrai dire nous n'en avons pas encore des preuves péremptoires et, de temps en temps, nous voyons apparaître des travaux destinés à prouver son inutilité. Cependant nous pouvons prévoir que nous arriverons bientôt à avoir sur l'hypohyse, et sur sa physiologie, des données positives.

Son histoire, qui remonte aux débuts de la science, a été féconde en incidents. Galien lui avait attribué une fonction bizarre, et un nom qui bien que tiré d'une conception fausse, lui est resté jusqu'à nos jours.

Il croyait que l'hypophyse, émonctoire du cerveau, sécrétait la pituite qui filtrait vers les fosses nasales par la lame criblée, et vers le pharynx par de petits pertuis de la selle turcique. C'est la théorie que Vésale conservait avec quelques explications complémentaires sur le rôle des vaisseaux de la base du crâne. Spiegel

s'y ralliait encore. Aux temps où Descartes avait fait de la glande pinéale le siège de l'âme, ou attribuait à l'hypophyse la fonction d'empêcher mécaniquement la fuite des esprits vitaux par l'infundibulum. Vieussens, revenu à une notion plus scientifique, croyait que la sécrétion hypophysaire servait à la régulation du torrent sanguin.

L'hypophyse était pour Boerhaave un ganglion lymphatique, pour Burdach un ganglion nerveux. Tous les biologistes qui s'en occupèrent inventèrent pour elle les rôles les plus variés. Enfin, on en était arrivé à la considérer comme un de ces organes ayant eu sa place dans le développement phylogénétique, mais arrivé chez les animaux supérieurs à n'être plus qu'un rouage inutile, témoin d'une transformation ancestrale. C'était là aussi le degré de considération qu'on avait, il y a une trentaine d'années, pour la glande thyroïde. Vinrent alors les expériences de Schiff, de Kocher et Reverdin qui démontrèrent que la glande thyroïde était un organe absolument indispensable à la vie. Ce fut le point de départ d'une étude sérieuse de la glande pituitaire. A l'autopsie de chiens thyroïdectomisés on trouva que l'hypophyse était souvent hypertrophiée. D'autre part, son examen histologique la faisait apparaître comme un organe sécrétant énergiquement et qui n'avait pas du tout l'aspect d'un tissu en voie de régression. Enfin, les lésions presque constantes qu'on y trouvait dans l'affection récemment décrite par Pierre Marie sous le nom d'acromégalie achevaient de faire entrevoir toute son importance. Depuis lors, différentes fonctions lui ont été attribuées. Organe hémopoiétique pour Pisenti et Viola, régulateur de la pression sanguine pour E. de Cyon, organe antitoxique pour Guerrini, elle joue, pour d'autres auteurs, un rôle important dans le trophisme de l'individu.

Nous avons pensé qu'en analysant les nombreux documents que nous possédons sur l'hypophyse, en y ajoutant le résultat de nos recherches personnelles, nous arriverions à déduire de cette étude des conclusions positives sur le rôle physiologique de cet organe.

Mais avant tout, il importe de bien nous représenter son anatomie, en nous basant sur les très belles recherches dont elle a fait l'objet pendant ces dernières années

PREMIÈRE PARTIE

Anatomie de l'Hypophyse

L'étude de l'anatomie de l'hypophyse présente de nombreuses difficultés. Son origine embryologique double et les stades compliqués par lesquels passent ses cellules pendant leur sécrétion rendent très laborieuse l'interprétation des figures observées. Nous tâcherons d'extraire de l'ensemble des travaux publiés sur cette question et des constatations que nous avons faites nous-même les points sur lesquels l'accord doit se faire.

ASPECT MACROSCOPIQUE

Le corps pituitaire est un petit organe généralement globuleux situé dans la selle turcique. Il est enfermé dans une logette ostéo-fibreuse constituée, inférieurement, antérieurement et postérieurement par des parois osseuses, latéralement par les parois du sinus caverneux, supérieurement par la tente de l'hypophyse.

A un examen un peu attentif on reconnaît que l'organe est constitué par deux parties. Déjà Santorini avait distingué deux lobes, l'antérieur et le postérieur Le premier, beaucoup plus volumineux et entourant généralement une partie du second, présente en coupe une teinte rougeâtre. La ligne de démarcation entre les deux lobes est d'habitude très nette. Le lobe postérieur

est plus petit, de coloration gris blanchâtre. Il est rattaché au cerveau par une petite tige, creuse en totalité ou en partie de son étendue et s'insérant sous le troisième ventricule. C'est la tige pituitaire.

ASPECT MICROSCOPIQUE

Dès qu'on en arrive à l'étude embryologique ou microscopique, les difficultés commencent. Nous pensons comme beaucoup d'auteurs que les deux lobes de l'hypophyse constituent deux organes différents et nous en ferons séparément l'histoire.

Lobe nerveux. — Le lobe postérieur, nerveux, ou conjonctif, que nous étudierons d'abord, est, de loin, le moins important. Embryologiquement, il est constitué d'abord par une évagination de la paroi diencéphalique, évagination qui est déjà marquée sur un embryon humain de 6 1/2 millimètres que nous avons eu l'occasion de recueillir. Cette évagination reste large et non pédiculisée et conserve sa structure primitive pendant les premiers stades du développement. Puis les cellules qui tapissent sa cavité prolifèrent activement. Des fibres conjonctives apparaissent entre elles et augmentent son volume. La cavité du lobe disparait, parfois complètement; elle ne subsiste plus que dans la partie supérieure de la tige pituitaire. Herman Joris, dans un travail récent, décrit une émigration de cellules épendymaires qui se détachent de la cavité au moment où la paroi s'épaissit. Ces cellules iraient se ranger à la périphérie, contre la paroi de la poche de Rathke qui s'accole au diverticule cérébral. Elles constitueraient la partie importante de cette formation qu'on décrit sous le nom de feuillet glandulaire paranerveux et il faudrait enlever ainsi au lobe glandulaire une partie qu'on lui attribuait pour la restituer au lobe nerveux. Nous reviendrons tantôt sur la structure du lobe paranerveux de Joris.

Pour le moment, nous avons à nous occuper d'un point très important de l'anatomie du lobe postérieur. C'est la question de savoir s'il renferme des cellules nerveuses. Déjà dans un travail précédent nous avions cru pouvoir le considérer comme purement conjonctif. Cette opinion fut attaquée par Cyon qui, se basant sur les observations de Ramon y Cajal, de Berkley, de Gemelli,

de Gentès, croyait pouvoir attribuer une certaine importance physiologique au lobe postérieur.

L'aspect microscopique de ce lobe est celui d'un stroma conjonctif au sein duquel on voit apparaître des cellules assez nombreuses. Ces cellules sont arrondies, fusiformes et parfois étoilées. Toute la question est de savoir quel rang on peut attribuer à ces dernières. Cajal dit que ce sont peut-être des cellules de la névroglie ou des éléments épendymaires. Berkley les croit nerveuses. Joris n'a jamais pu retrouver des éléments nerveux, malgré la diversité des méthodes employées (imprégnation au nitrate d'argent d'après Cajal, méthode de Nissl, or colloïdal, méthode de Bethe, etc.). Il semble donc bien que la question des cellules soit définitivement réglée et qu'on ne puisse pas leur attribuer de valeur. Pour ce qui est des fibres, nombre d'auteurs décrivent des fibres nerveuses qui formeraient là, d'après Cajal, un des plus riches plexus de l'organisme.

Quoi qu'il en soit, même en admettant la présence de ces fibres qui proviennent probablement du sympathique, on ne saurait attribuer au lobe postérieur une activité fonctionnelle bien considérable. Nous le considérons comme physiologiquement peu important.

Lobe glandulaire. — Le lobe antérieur ou glandulaire a une origine purement ectodermique, du moins si nous nous en rapportons à l'opinion généralement admise. Différents auteurs, tels que Kupffer et Orrù, pensent qu'il y a une certaine participation entodermique à sa formation. D'après la plupart des travaux, on voit apparaître chez de très jeunes embryons, un diverticule partant de l'épithélium buccal et se dirigeant en haut et en arrière (poche de Rathke). Il se forme un épaississement de la paroi ventrale du diverticule et sur un point de cet épaississement ressort un bourgeon épithélial qui donnera le lobe glandulaire de l'hypophyse, comme l'ont vu, entre autres, Mihalcovics, Gemelli et Joris. Le diverticule se ferme et se sépare de la cavité buccale par l'ossification de la base du crâne. Suivant certains auteurs, la paroi postérieure de la poche de Rathke formerait la partie postérieure du lobe glandulaire. Suivant d'autres, au contraire, on pourrait démontrer l'homologie de cette partie glandulaire avec la glande infundibulaire (Rossi

et Sterzi). Enfin, Joris a vu la paroi de la poche de Rathke s'atrophier sur une partie de sa paroi antérieure et sur la presque totalité de sa paroi postérieure. D'après lui, la partie postérieure du lobe glandulaire, celle qui se trouve en arrière de la cavité persistante de la poche de Rathke ne serait constituée que par quelques cellules de la primitive paroi postérieure de Rathke et pour le reste par des cellules épendymaires émigrées du lobe nerveux postérieur.

Voyons maintenant quelle est la constitution histologique du lobe glandulaire. Comme nous l'avons déjà dit, il présente généralement la forme d'un rein englobant le lobe nerveux dans sa concavité. Il est divisé en deux parties par une cavité généralement aplatie et apparaissant en coupe sous forme d'une fente. C'est la cavité qui correspond à celle du diverticule de Rathke. Cette fente est loin de diviser le lobe glandulaire en deux parties égales. En effet, la portion du lobe qui lui est antérieure est infiniment plus considérable, la portion postérieure n'étant constituée que par quelques assises de cellules. Comme le fait remarquer Gemelli, il y a une continuité évidente entre les deux portions sur tout le pourtour de la cavité et l'on s'étonne que des auteurs aient mis cette continuité en doute. Nous n'insisterons pas sur la forme différente de la cavité glandulaire dans les différentes espèces animales. Constatons cependant qu'elle est souvent extrêmement étroite, divisée même en compartiments par des tractus, et que, dans certains cas, on ne la retrouve plus. La paroi propre de la fente hypophysaire est constituée par un épithélium dont la forme varie beaucoup et qui peut contenir des cellules à cils vibratils.

Envisageons successivement le feuillet postérieur et le feuillet antérieur du lobe glandulaire.

L'origine du feuillet postérieur est assez controversée. Nous avons vu l'origine que Joris croit pouvoir lui attribuer. Cependant il est généralement considéré comme étant constitué uniquement par la paroi postérieure de la poche de Rathke. Voyons maintenant quelles formes affectent les cellules qui la constituent. Gentès, qui a réussi à imprégner ces cellules par la méthode de Golgi, trouve d'abord, en partant de la cavité, une rangée de ventres cellulaires qui correspondraient aux cellules cylindriques mises en lumière par les méthodes ordinaires de coloration. Ces

cellules envoient des prolongements qui s'insinuent entre les autres éléments nerveux à la façon des éléments de soutien de la muqueuse olfactive.

Au-dessus de cette rangée on trouve deux ou trois couches d'éléments bipolaires occupant comme les premiers, par leur prolongement, toute la hauteur de la portion postérieure du lobe antérieur.

Donc, d'après Gentès, la structure de cette portion ne serait pas glandulaire et ressemblerait à celle de certains épithéliums sensoriels. Cette portion, d'autre part, serait très riche en terminaisons nerveuses qui auraient la signification d'extrémités originelles de fibres centripètes.

Cependant, Joris, tout en admettant que la portion postérieure est très différente de l'antérieure au point de vue de ses réactions chromatiques, pense que les cellules du feuillet postérieur sécrètent plus ou moins abondamment et décrit, avec beaucoup d'autres auteurs, les vésicules qui se forment entre elles pour collecter les produits de sécrétion. Ces vésicules ne seraient pas normales d'après lui et seraient le résultat d'un processus atrophique, d'une dégénérescence kystique du lobule paranerveux accompagnant le plus souvent l'involution du lobe. En somme, il apparaît clairement que le feuillet paranerveux est formé d'éléments différents de ceux de la portion antérieure et que sa fonction est anatomiquement beaucoup moins prononcée.

Au point de vue de l'anatomie comparée, le feuillet paranerveux a cependant un intérêt considérable et notamment les vésicules ciliées, que beaucoup d'auteurs y ont rencontrées, avaient conduit certains anatomistes, parmi lesquels Kœlliker, à en déduire l'homologie de ce feuillet avec la glande infundibulaire de certains vertébrés inférieurs. Nous laissons ces théories qui, si intéressantes qu'elles soient, ne peuvent encore entrer en ligne de compte dans l'interprétation des phénomènes physiologiques, et nous en arrivons à la seule partie dont l'importance soit jusqu'ici indiscutable, à la portion antérieure du lobe glandulaire.

Cette portion antérieure dérive d'un bourgeon formé au dépens d'une petite portion de la paroi antérieure épaissie du diverticule de Rathke. Elle est pleine et compacte, limitée par une capsule conjonctive. Son contour est bien régulier. Par sa

paroi interne, la capsule n'envoie pas de trabécules dans l'intérieur de la substance glandulaire et cependant il existe une certaine lobulation de l'organe. Cette lobulation est constituée par les vaisseaux sanguins qui s'avancent entre les cordons pleins formés par les cellules. Les vaisseaux de l'hypophyse sont extrêmement nombreux et forment un riche plexus.

Parfois, d'après la description de quelques auteurs, l'endothélium fait défaut et le sang se trouve directement en contact avec les cellules glandulaires. Le système lymphatique de la glande est mal connu. Caselli, Pisenti et Viola en parlent, mais Thaon n'a jamais vu ni vaisseaux ni lacs lymphatiques dans l'hypophyse.

Quant aux cellules, elles sont réunies en cordons pleins, simples ou bifurqués, dont la disposition est surtout apparente dans certains états de la glande, par exemple quand elle est en hypersécrétion et que toutes ou presque toutes les cellules sont turgescentes.

Flesch avait déjà vu que le parenchyme de la glande pituitaire est constitué de deux ordres de cellules. Les unes sont chromophiles, c'est-à-dire qu'elles apparaissent, dans les préparations, grosses et fortement colorées. Les autres, moins grandes et de contour moins net, prennent moins facilement les matières colorantes.

Lothringer fit l'étude de l'hypophyse chez plusieurs espèces animales. Il pense que les cellules chromophiles interviennent dans la sécrétion de la glande.

C'est Rogowithsch qui décrivit les kernhaufen, masses syncitiales ou pseudo-syncitiales, qui sont constituées par du protoplasme parsemé de nombreux noyaux. Ces kernhaufen ne sont probablement, d'après les dernières recherches, que la conséquence d'altérations protoplasmiques et Stieda les considérait déjà comme des amas de cellules chromatophobes.

La division des cellules en chromatophiles et chromatophobes fut battue en brèche par Saint-Remy qui parvint à mettre très nettement en lumière les granulations qui se trouvent dans le protoplasme des cellules glandulaires. Il démontra que ces granulations qui sont très abondantes dans les cellules chromophiles existent également, mais en quantité beaucoup moindre dans les cellules chromophobes et que la plus ou moins grande quantité

de ces granulations est simplement l'indice d'une activité fonctionnelle variable.

Vient alors l'étude si soigneuse des types de granulations qu'on trouve dans les cellules. Benda distingue trois types de cellules : 1° les cellules chromatophiles avec peu de granulations acidophiles ; 2° les cellules chromatophiles avec beaucoup de granulations acidophiles ; 3° les cellules chromatophobes avec peu de granulations acidophiles et des granulations amphophiles en quantité. Il admet que ces trois types sont des stades différents de l'activité d'un même élément.

Sans nous arrêter aux travaux des divers auteurs qui ont plus ou moins modifié les vues précédentes, tels que Erdheim, Thom, Scaffidi, disons quelques mots des études de Gemelli. Cet auteur distingue deux types de cellules bien nets et ne se confondant pas. Ce sont les cellules chromophobes et les cellules chromophiles Les cellules chromophobes ont un gros noyau, à contour imparfaitement délimité et à protoplasma faiblement coloré.

Les cellules chromophiles sont de trois types différents mais ne formant que trois stades différents de l'activité de la même cellule : 1° les cellules acidophiles, de forme ronde ou polyédrique, ont un noyau placé le plus souvent excentriquement et un protoplasma qui se colore fortement par les couleurs acides, et montrant un aspect granuleux dû aux nombreuses petites sphères qu'il renferme ; 2° les cellules de transition sont grandes, de forme irrégulière avec gros noyau le plus souvent excentrique. Le protoplasma, colorable par les couleurs basiques, montre quelques granules acidophiles ; 3° les cellules cyanophiles, grandes, à noyau petit fortement coloré, ont un protoplasma très granuleux se colorant en bleuâtre par l'hématoxyline.

Les granules sont un produit propre de la cellule et existent dans les préparations fraîches, sous forme de petites sphères réfringentes. Ils ne sont donc pas le produit des réactifs.

Launois a divisé les cellules glandulaires en acidophiles, basophiles et sidérophiles

Enfin Joris, par un nouveau procédé de coloration, voulut éviter les difficultés techniques de la méthode régressive. Il fixe donc les tissus par le liquide de Bouin, puis il colore le noyau par l'hématoxyline ; après passage des coupes dans les différents

alcools et dans le chloroforme, il plonge ses préparations dans le liquide suivant : Chloroforme, 30 centimètres cubes; solution saturée d'aurantia dans l'alcool absolu, 30 centimètres cubes; solution aqueuse saturée de rubine S, six ou sept gouttes; ammoniaque, deux gouttes. La coloration,qui dure huit à dix minutes, est suivie de lavage au chloroforme, puis du montage au baume du Canada. Les noyaux sont ainsi colorés en bleu, les moindres fibrilles conjonctives apparaissent nettement colorées en rouge pourpre, les globules de sang sont jaune clair. Le protoplasma des cellules glandulaires est ou bien incolore, ou bien jaune orangé. Les granules intercellulaires se colorent intensément en rouge.

Voici la description que Joris donne des trois éléments qu'il a observés :

a) Certaines cellules se distinguent par la propriété que possède leur protoplasma de retenir énergiquement divers colorants : l'éosine, l'érythrine, l'orange G ou l'aurantia. Elles sont de taille médiocre et de forme arrondie. Elles deviennent parfois polygonales par pression réciproque. Le protoplasma est homogène ou finement granuleux Dans quelques cellules, les granulations paraissent mieux développées mais restent cependant peu distinctes, car elles ont les mêmes affinités tinctoriales que le protoplasme. Le noyau est petit, ovalaire, bourré de granulations chromatiques qui le rendent sombre, presque opaque. Parfois il est vésiculeux, plus clair et plus volumineux. Le réticulum chromatique est peu apparent. Il contient quelques granulations peu nombreuses et souvent un gros nucléole. Ces deux variétés de noyaux se retrouvent indifféremment dans les cellules à protoplasme homogène ou dans les cellules à protoplasme granuleux. Ces cellules se rencontrent le plus souvent à la périphérie des cordons; elles semblent implantées sur des cloisons soit isolément, soit, ce qui est plus fréquent, par petits groupes de trois à cinq cellules. Mais elles peuvent également former tout un cordon ou même plusieurs cordons. On observe souvent dans ce cas que les cellules n'arrivent pas exactement en contact. Il existe entre elles des fentes très étroites qui permettent de déterminer avec certitude les limites de chacune d'elles.

b) De nombreuses cellules, généralement plus grandes que les précédentes, se reconnaissent grâce à leur structure nettement

granuleuse. Elles sont polygonales le plus souvent, mais peuvent acquérir, par pression réciproque, les aspects les plus divers : cellules aplaties, triangulaires ou fusiformes, cellules hexagonales ou pentagonales, cellules en raquette ou en forme de lunule, etc. Leurs limites sont nettes, mais moins faciles à déterminer, car il n'existe pas entre elles de fentes intercellulaires. Elles sont toutes étroitement accolées les unes aux autres. Les membranes cellulaires peuvent être peu apparentes, surtout quand les coupes sont trop épaisses (dix microns et au-dessus) et quand la coloration est intense.

La masse protoplasmique est manifestement granuleuse. Les granulations sont délicates, fort nombreuses et caractérisées par des affinités tinctoriales différant de celles du protoplasma lui-même. Elles fixent énergiquement la fuchsine acide. Le noyau est volumineux, presque sphérique et pourvu de membrane nucléaire nette. Le réticulum chromatique est peu apparent. Quelques granules, plus ou moins volumineux, entourent un gros nucléole. Joris a constaté qu'il existe souvent une ou deux granulations fuchsinophiles au voisinage du nucléole.

Le nombre des granulations est essentiellement variable. Certaines cellules sont véritablement bourrées de granulations, d'autres en contiennent fort peu. Il semble que les granulations soient progressivement rejetées par la cellule qui paraît ainsi se vider. Au fur et à mesure que le nombre de granulations diminue, on voit apparaître entre elles la masse protoplasmique homogène et incolore.

c) Des cellules beaucoup plus petites se rencontrent encore dans les cordons. Elles sont polyédriques. Le protoplasma est à peine apparent, il est homogène et se colore avec difficulté. Il contient quelquefois encore quelques rares granulations fuchsinophiles. Les noyaux de ces cellules sont parfois clairs, presque vésiculeux et pourvus d'un nucléole flanqué de deux granulations fuchsinophiles; parfois ils sont allongés, de coloration foncée, bourrés de fines granulations chromatiques.

Ces petites cellules peuvent se rencontrer isolément, mais le plus souvent elles forment des groupes cellulaires compacts, s'étendant plus ou moins loin dans le parenchyme.

Nous avons tenu à donner cette description dans les termes mêmes dont s'est servi l'auteur, parce que la technique qu'il a

employée nous a paru excellente et que les trois formes de cellules décrites indiquent bien la marche physiologique de la sécrétion.

D'autre part, Joris croit que les masses pseudosyncitiales ne sont que des cellules accolées et dont les parois, qui ne sont que difficilement visibles, existent cependant à l'état normal. Et maintenant que nous connaissons les différentes formes sous lesquelles se présente l'élément sécréteur de la glande pituitaire, nous avons encore à voir à quel genre de sécrétion nous avons à faire.

Sans parler de la graisse, toujours présente et qu'on peut considérer comme un produit normal de la glande, on doit reconnaître deux produits probables bien distincts. Pour en avoir une idée nette, le mieux est de nous en rapporter aux travaux de Guerrini.

Cet auteur voit d'abord une sécrétion qui serait, d'après lui, due aux plasmasomes et qui a pour propriété de se fondre en une masse homogène et un peu granuleuse et qui se colore en vert par la méthode de Galeotti. C'est *la substance colloïde*. Un autre produit se colore en rouge et est à *type granuleux*. On a beaucoup discuté, tout en admettant généralement la dualité des produits sécrétés, sur la question de savoir lequel de ces produits provenait des cellules cyanophiles ou des cellules basophiles. Nous avons vu la quantité des types de cellules décrites. Il est actuellement impossible de s'y retrouver. Gemelli qui admet deux produits de sécrétion, l'un basophile, l'autre acidophile, soutient d'autre part que la substance colloïde est une production pathologique. Cependant cette sécrétion est regardée comme normale par un grand nombre d'auteurs tels que Comte, Morandi, Thom, Caselli, etc. En somme, l'accord est encore loin d'être fait sur les produits de la sécrétion hypophysaire.

On connaît peu de choses sur l'innervation de la glande. Thaon cependant, par l'imprégnation au nitrate d'argent suivant la méthode récente de Cajal, a vu quelques fibres nerveuses se ramifier dans le lobe antérieur entre les cellules glandulaires.

Nous terminons ici l'analyse des travaux ayant trait à l'anatomie de l'hypophyse ; nous n'avons pas eu en vue de faire des recherches personnelles à ce sujet. Cependant il nous a paru nécessaire de contrôler certains points d'anatomie plus spécia-

lement liés à l'étude physiologique qui est le but de ce travail.

Nos préparations dont il sera question dans un autre chapitre nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° *D'accord avec la plupart des auteurs, nous avons remarqué le peu d'épaisseur de la paroi des canalicules sanguins. Nous n'oserions pas affirmer que l'endothélium fait défaut par endroits, mais il est en tout cas tellement réduit que l'on conçoit le passage rapide des produits de sécrétion à travers un tissu aussi mince.*

2° *Nous nous rallions entièrement à la manière de voir de R. Pirrone, Guerrini, Thaon, Joris, sur l'identité fondamentale de toutes les cellules sécrétantes, chromophiles ou chromophobes de la glande pituitaire; ces vues unitaires nous paraissent justifiées :* a) *par le fait que dans certaines de nos préparations, on ne trouve guère qu'une seule forme de cellules;* b) *par le fait que dans la plupart de nos expériences l'aspect général des cellules change tellement quant au nombre et à la localisation des différents types, qu'il est absolument impossible de faire une classification de formes invariables.*

3° *Nous avons vu par la méthode de Cajal des fibres nerveuses rares cheminant entre les cellules glandulaires.*

DEUXIÈME PARTIE

Physiologie de l'Hypophyse

Si l'embryologie et l'histologie de l'hypophyse sont en somme assez bien connues, il n'en est malheureusement pas de même de sa physiologie. Les fonctions qu'on a attribuées au corps pituitaire sont diverses, mais on apporte peu d'arguments pour justifier chacune d'elles. Nous pourrions grouper de la façon suivante les travaux qui ont trait à son rôle physiologique :

1° Travaux attribuant à l'hypophyse un rôle dans la régulation de la pression sanguine;

2° Travaux la considérant comme un organe antitoxique;

3° Travaux lui donnant une fonction trophique.

Resteraient encore quelques théories moins importantes comme celle qui lui attribue un rôle hématopoiétique et celle qui en fait le centre du sommeil.

CHAPITRE PREMIER

L'HYPOPHYSE ET LA PRESSION SANGUINE

Nous étudierons d'abord la question de savoir si l'hypophyse intervient dans la régulation de la pression sanguine.

Les méthodes. employées pour cette étude sont de trois ordres : 1° les injections d'extraits hypophysaires; 2° l'excitation directe de la glande; 3° son extirpation.

INJECTIONS D'EXTRAITS

Oliver et Schäfer, en 1895, avaient pu observer que l'injection de suc hypophysaire produit une élévation de la pression sanguine analogue à celle qu'on obtient par l'injection de l'extrait des capsules surrénales. Ces auteurs n'avaient pas observé d'effet sur le nombre ou sur l'intensité des battements du cœur.

Après eux, Scymonovicz avait observé au contraire, par la même expérience, une faible diminution de la pression et du nombre des battements du cœur.

Cyon a étudié l'effet des injections intraveineuses d'extraits hypophysaires. Nous donnons ci-dessous un résumé de ses travaux en employant autant que possible le texte même du chapitre qu'il consacre à l'hypophyse dans son livre (*Les nerfs du cœur*). Il conclut à la présence, dans la glande pituitaire, de plusieurs substances actives, dont l'une agit tout particulièrement sur la force et le nombre des battements du cœur, tandis que l'autre impressionne de préférence les vaso-constricteurs.

La première, à laquelle il a donné le nom d'hypophysine et qui est probablement une combinaison organique du phosphore, agit comme l'iodothyrine sur les deux nerfs régulateurs, le pneumogastrique et le dépresseur, mais son action est surtout puissante sur le premier. Toutefois, à la différence de l'iodothyrine qui n'agit qu'en augmentant l'excitabilité normale ou diminuée de ce nerf, l'hypophysine constitue elle-même un exci-

tant très énergique. Introduite dans le sang, elle augmente considérablement la force des battements du cœur en produisant un notable ralentissement rarement précédé d'une accélération passagère. Ce ralentissement est accompagné d'une élévation de la pression sanguine. Les pulsations provoquées par les extraits d'hypophyse, surtout par ceux qui ont été préparés à une température d'ébullition, ont le caractère des contractions renforcées et leurs effets persistent souvent pendant cinq à quinze minutes. Ces contractions ont une tendance à se manifester par groupes ou séries dont chacune dure soixante à cent secondes et plus, et qui sont interrompues par des pulsations normales ou par des pulsations accélérées, comme les produit l'excitation des nerfs accélérateurs.

Voici les traits caractéristiques de ces séries : 1° les excitations ainsi que la section des pneumogastriques sont impuissantes à les empêcher de se produire ou à en interrompre la continuation; 2° l'autopsie, susceptible de paralyser entièrement les ganglions des pneumogastriques, ne parvient pas toujours à interrompre une série produite par l'extrait de l'hypophyse; 3° dans les cas ou l'introduction préalable de l'hypophyse a empêché l'action paralysante de l'atropine sur les pneumogastriques, l'influence de ce poison peut néanmoins modifier le caractère des contractions renforcées, tantôt en les interrompant par des pulsations accélérées, tantôt en diminuant leur amplitude et en les rendant trop fréquentes pour qu'elles puissent conserver le caractère des pulsations renforcées; souvent, dans de pareils cas, les pulsations affectent le caractère du *pouls bigeminé*; 4° l'excitation des nerfs accélérateurs parvient à interrompre les séries par des pulsations accélérées; 5° souvent l'excitation d'un nerf cardiaque quelconque provoque une nouvelle série de ces pulsations.

Des extraits préparés à une température de 35° à 40° produisent rarement de telles séries. Plus souvent la courbe de la pression légèrement augmentée présente des oscillations périodiques dans le genre de celles décrites par Traube. Les pulsations renforcées atteignent leur maximum au point culminant de ces oscillations et déclinent dans la partie descendante de la courbe. On connaît l'action antagoniste de l'iodothyrine d'une part, de l'atropine et de la nicotine d'autre part.

L'action antagoniste de l'hypophysine et des deux alcaloïdes est encore plus forte. Parfois l'hypophysine parvient à prévenir l'action de l'atropine sur le pneumogastrique. Des expériences comparatives sur l'effet des extraits de l'hypophyse et celui de la muscarine ont montré qu'il existe de nombreuses analogies entre ces deux substances. Abstraction faite de la supériorité des premiers comme antidote de l'atropine, la différence d'action des deux produits se manifeste surtout en ceci que la muscarine abaisse la pression sanguine, tandis que l'hypophyse la relève plutôt. En ajoutant de l'iodure de sodium à la muscarine afin de combattre la chute de la tension artérielle, Cyon a obtenu des courbes presque identiques à celles que produisent les extraits de l'hypophyse. Bien plus, il a provoqué de la sorte des séries de grandes pulsations renforcées qui ne se distinguaient des séries dues à l'hypophysine que par leur plus courte durée. Même résultat quand la muscarine agit au moment où la pression sanguine est surélevée par une autre cause, par exemple après l'excitation du pneumogastrique.

Quoique l'action des extraits de l'hypophyse et celle de l'iodothyrine sur les terminaisons centrales et périphériques des pneumogastriques présentent entre elles certaines analogies, Cyon est disposé à admettre que ces substances n'agissent pas sur les mêmes filets intracardiaques. L'hypophysine exercerait son action sur les cellules ganglionnaires de Bidder qui servent à augmenter la force des contractions ventriculaires, tandis que l'iodothyrine influencerait de préférence les filets des pneumo gastriques qui diminuent la tonicité du muscle cardiaque.

Howell a constaté que les extraits hypophysaires qu'il a injectés diminuent le nombre des battements du cœur et augmentent leur puissance. Même après section des pneumogastriques, le nombre des battements est encore un peu diminué et leur intensité est augmentée de façon appréciable. C'est là, remarque-t-il, une différence considérable avec l'action de l'extrait des capsules surrénales. D'après Howell, le suc hypophysaire agit sur le cœur par son action sur les centres d'inhibition cardiaque d'une part, par son action périphérique directe sur la musculature cardiaque même ou sur les nerfs intrinsèques du cœur, d'autre part. Les résultats obtenus par cet auteur sont dus

aux extraits du lobe postérieur, les extraits du lobe antérieur s'étant montrés inactifs.

Schäfer et Vincent ont pu séparer dans les extraits hypophysaires deux substances dont l'une, insoluble dans l'alcool, se dissout dans les solutions alcalines et dont l'autre se dissout dans l'alcool absolu. La première de ces substances élève la pression sanguine, tandis que la seconde en détermine l'abaissement. Les deux substances sont dialysables et leurs effets ne sont pas détruits par la coction. Les auteurs pensent que l'élévation de la pression sanguine serait produite par une action portant *sur les artérioles*. L'action de cette substance serait à ce point de vue analogue à celle des extraits des capsules surrénales.

Livon s'est servi d'extrait glycériné de glande de mouton et de cheval. Il a observé que cet extrait produit une augmentation de la pression sanguine et un ralentissement des battements du cœur. Cette action n'est pas empêchée par l'excitation du nerf dépresseur.

Osborne et Vincent, qui employaient des extraits d'hypophyse de veau, ont pu en séparer deux substances dont l'une est hypertensive et l'autre hypotensive. La première serait produite par le lobe antérieur, la seconde par le lobe postérieur de la glande.

Silvestrini a injecté à des lapins des extraits d'hypophyse de bœuf. Il a observé que la pression, d'abord un peu élevée, s'abaisse bientôt pendant que les battements du cœur diminuent. Dans une troisième période la courbe se relève en même temps que l'amplitude des pulsations cardiaques. Comme Howell, Silvestrini a reconnu que le lobe antérieur, ou du moins que la portion antérieure de ce lobe donne des extraits inactifs. Il en est de même pour le lobe postérieur; seul, le feuillet épithélial paranerveux pouvait produire un extrait ayant une action sur la circulation.

Garnier et Thaon ont repris les expériences précédentes en se servant de glandes de bovidés macérées dans la solution physiologique de chlorure de sodium. L'animal injecté était le lapin. Ainsi préparé, l'extrait produit par la portion antérieure du lobe glandulaire n'a pas la moindre action sur la pression; avec le lobe postérieur, on obtient au contraire des effets très marqués. Après l'injection, la pression commence par s'élever un peu,

mais très rapidement. Les battements cardiaques deviennent plus amples et plus rares, puis brusquement la pression s'abaisse. Bientôt après, elle remonte encore et, en même temps, le cœur se ralentissait, les battements s'espaçaient. Il faut, pour obtenir ces résultats, que les pneumogastriques agissent. Leur section empêche l'action du suc hypophysaire.

Les effets observés par les différents auteurs que nous venons de citer démontrent que l'extrait d'hypophyse a une action incontestable sur la pression sanguine Sans que cette action soit comparable, comme intensité, à celle de l'adrénaline, elle est cependant beaucoup plus marquée que celle de la plupart des extraits d'autres organes. Les désaccords qui existent entre les différentes observations proviennent sans doute de la façon particulière dont chaque expérimentateur prépare ses extraits. Cyon, par exemple, les prépare en faisant bouillir la substance fraîche, d'autres commencent par la dessécher en l'évaporant, d'autres étudient l'extrait alcoolique, d'autres encore font une simple macération de la glande fraîche.

Les extraits hypophysaires n'ont pas seulement un effet sur la pression sanguine, mais ils peuvent influencer la sécrétion de certains organes et spécialement celle du rein, comme Schäfer et Herring l'ont démontré dans un travail récent. Ces auteurs ont préparé leurs extraits beaucoup plus soigneusement que la plupart des autres expérimentateurs; ils les ont beaucoup mieux dosés. Ils dessèchent des glandes, séparément les lobes antérieurs et les lobes postérieurs, et ils obtiennent ainsi des poudres qui peuvent garder leurs propriétés pendant des mois et même pendant des années. Pour leurs expériences, Schäfer et Herring redissolvent 1 partie de poudre dans 100 parties de solution physiologique et ils observent les effets de l'injection de petites doses, généralement de 2 à 4 centimètres cubes, en même temps sur la pression sanguine et le cœur d'une part, et sur la sécrétion du rein, d'autre part. Ils ont obtenu ainsi des résultats remarquables. La poudre provenant du lobe antérieur s'est montrée inactive. La poudre provenant du lobe postérieur, au contraire, s'est montrée très active. Les auteurs ne nient pas que le feuillet épithélial paranerveux peut avoir une part d'influence dans ce résultat, mais ils assurent avoir obtenu un extrait très actif avec la partie la plus reculée du lobe postérieur, celle qui

n'est pas du tout en rapport avec le feuillet épithélial. Passons maintenant aux effets de ces extraits. Considérant surtout l'action sur le rein, les auteurs concluent qu'il y a dans le corps pituitaire une substance soluble dans l'eau et non détruite par l'ébullition et qui a une action spécifique sur le rein, produisant, avec une dilatation des vaisseaux rénaux, une augmentation de la sécrétion urinaire.

L'effet obtenu par l'injection intraveineuse d'un seul centimètre cube de la solution à 1 p. c. de substance sèche est aussi marqué que celui d'une substance médicamenteuse très diurétique, le citrate de caféine. Les auteurs insistent, avec raison, sur la minime quantité d'extraits nécessaire pour produire des effets considérables, alors que pour provoquer une diurèse marquée, il faut un ou deux grains de citrate de caféine, il suffit de 0 gr. 0002 d'extrait sec d'hypophyse pour produire le même résultat, et encore il faut noter que la substance active n'est qu'une bien petite part de la poudre sèche provenant de la glande.

Les extraits d'hypophyse ont donc une action manifeste sur la pression sanguine et sur la sécrétion rénale. Mais on n'est pas d'accord sur la valeur spéciale des extraits de chaque lobe ni sur les variations kymographiques qu'ils produisent.

EXCITATION DIRECTE

Les injections d'extraits hypophysaires ne sont pas la seule méthode pour étudier l'action de l'hypophyse sur la pression sanguine. Cyon a imaginé un autre moyen qui ne manque pas d'originalité : c'est l'excitation directe de la glande. Voici comment il procède : il met à nu l'hypophyse en trépanant la base du crâne sous la selle turcique. Il exerce alors sur la glande de légères pressions au moyen d'un petit tampon d'ouate. Il observe immédiatement une variation considérable de la pression sanguine en même temps que du nombre et de l'intensité des battements du cœur.

Ces variations apparaissent du reste déjà par le seul fait de la trépanation; elles sont beaucoup renforcées par une très légère excitation électrique. Expérimentant sur des lapins, il observe à la suite de ces manœuvres un notable ralentissement des batte-

ments cardiaques dont l'amplitude est considérablement augmentée.

D. Pirrone a repris, après Cyon, l'étude des excitations de la glande pituitaire. Il a ainsi pu obtenir le ralentissement du pouls et l'accélération de la respiration. Mais il obtient les mêmes effets par l'électrisation de différents points de la surface inférieure du cerveau, même après ablation préalable de l'hypophyse. Disons tout de suite que le tracé kymographique que nous avons obtenu pendant l'excitation hypophysaire diffère beaucoup de celui qu'on obtient par excitation d'autres points du cerveau et que nous ne pouvons admettre l'identité des deux tracés comme l'aurait vu Pirrone.

Enfin, pour terminer l'exposé historique de la question, nous rappellerons une expérience extrêmement intéressante de Cyon. Après ablation de l'hypophyse, cet auteur comprime l'aorte abdominale et examine l'effet de cette manœuvre sur la pression dans les carotides. Il observe ce phénomène extraordinaire que le tracé kymographique ne subit pas la moindre variation. Cyon explique ce fait en considérant l'hypophyse comme le point de départ des réflexes qui règlent la pression sanguine. Nous verrons tantôt ce qu'il faut en penser.

Les résultats obtenus par l'excitation électrique de la glande pituitaire nous avaient paru tellement extraordinaires que nous avions songé à répéter les expériences qui les avaient fournis; nos recherches ont été faites sur des chiens et des chats. La gueule de l'animal étant largement ouverte, nous fendons le voile du palais entre les apophyses ptérygoïdes. Ce point de repère est très sûr, il rend l'opération facile. Pour perforer le sphénoïde nous nous sommes servi d'un petit trépan électrique de 2 millimètres de diamètre, ressemblant beaucoup à l'instrument analogue dont se servent les dentistes. On trépane donc exactement sous la selle turcique entre les deux apophyses ptérygoïdes. L'instrument permet d'éviter les blessures des organes intracraniens et de mesurer très exactement la profondeur de pénétration; il se produit ordinairement un peu d'hémorragie; un tamponnement profond fait en introduisant un petit cylindre d'ouate dans le canal que l'on vient de creuser suffit ordinairement pour arrêter l'hémorragie; cependant il est arrivé dans un certain nombre de cas, surtout quand nous

opérions sur le chien, qu'une hémorragie se produisant à l'intérieur du crâne, a entraîné la mort. Dans les cas favorables on peut, après avoir laissé en place le tampon pendant quelques minutes et s'être assuré que toute hémorragie a cessé, procéder à l'excitation directe de la glande. On recueille à ce moment le tracé kymographique; après obtention d'un tracé normal, on introduit jusqu'au contact de l'hypophyse, deux électrodes; nous nous sommes servi d'aiguilles serrées l'une contre l'autre, mais parfaitement isolées au point de vue électrique.

Comme source d'énergie nous avons employé la bobine de du Bois-Reymond actionnée par une pile Leclanché. Nous avons toujours soigneusement vérifié à l'autopsie la façon dont l'opération avait été conduite et nous avons fait l'examen microscopique de la glande pour y retrouver éventuellement la trace de la piqûre des électrodes.

Qu'il nous soit permis d'attirer l'attention sur quelques-uns des avantages de la méthode que nous avons employée pour atteindre la glande. Nous l'avons dit, nos points de repère pour trouver la glande sont faciles et d'une remarquable constance. Le traumatisme consiste simplement dans l'incision du voile du palais et l'enlèvement d'une toute petite rondelle osseuse. L'hémorragie est le seul accident à craindre et il arrive qu'elle est peu considérable. Enfin, les résultats sont très faciles à contrôler.

Nous ne reviendrons pas sur toutes nos expériences. Elles se trouvent consignées dans un travail paru précédemment.

Rappelons cependant, à titre documentaire, une de ces expériences :

EXPÉRIENCE III

Chienne vieille, pesant 2 kil. 500. Injection de 2 centigrammes de morphine et de quelques gouttes d'une solution très diluée de curare. Trépanation sous la selle turcique par le procédé détaillé plus haut. Hémorragie. Tamponnement pendant un quart d'heure. Après ce temps, l'hémorragie est arrêtée et l'expérience est continuée. Respiration naturelle. Trois excitations électriques : la première très légère, la seconde d'intensité

double et la troisième triple de la première. En dernier lieu, excitation mécanique en dilacérant la glande.

Voici comment se sont comportés le cœur et la pression sanguine :

RÉSULTATS

	Nombre des battements	En millim. de Hg Pressions.
Avant la première excitation . .	21 au 1/4 de min.	72
Première excitation	30	105
Immédiatement après	15	100
Deuxième excitation	27	117
Immédiatement après	16	95
Troisième excitation	24	117
Immédiatement après	17	90
Excitation mécanique	10	54
Immédiatement après . . .	35	82
Trente secondes après	20	68
Soixante secondes après . . .	22	72

L'autopsie, avec examen microscopique, démontre que la trépanation avait été faite très exactement sous la selle turcique et que les aiguilles ont pénétré dans la glande. Chez le chat nous avons observé les mêmes variations kymographiques que chez le chien. Nous avons aussi tenté, à diverses reprises, de recommencer l'expérience de Cyon : la compression de l'aorte sur un animal dépourvu d'hypophyse. Nous avions pensé qu'il était absolument nécessaire de réduire autant que possible les effets du traumatisme Nous avons donc fait l'opération en trois temps. En voici les détails :

Le 24 novembre 1903, un chien de 3 kilogrammes est trépané après anesthésie par la morphine. Nous nous servons cette fois d'une couronne de trépan assez large, 5 à 6 millimètres de diamètre environ. L'hémorragie est abondante; nous faisons un tamponnement aseptique de la plaie On laisse l'animal au repos. Pendant les jours qui suivent, il boit et mange bien, et le huitième jour ne paraît plus se ressentir de son opération.

Le 1er décembre, il est de nouveau endormi à la morphine et nous détruisons son hypophyse au moyen du thermocautère. Le

4 min.

Compressi Asphyxie

de l'a

abdomi

lendemain, il présente des symptômes alarmants. Il a des mouvements brusques, des soubresauts, des contractions violentes et des convulsions. La température est descendue à 35°. Au moment où, au moyen du kymographe, nous prenons le tracé de sa pression carotidienne, nous faisons la laparotomie et nous comprimons directement l'aorte abdominale. Cette compression ne produit que des effets insignifiants.

Le tracé de cette expérience est particulièrement intéressant à étudier. Nous y voyons, en effet, que les battements du cœur qui sont de 20 au 1/4 au début de l'expérience, restent de 20 pendant la compression de l'aorte abdominale. Or, chacun connaît le ralentissement réflexe formidable que cette compression produit sur un animal sain. Une seconde compression élève le nombre des battements à 28, effet qui est paradoxal. La pression sanguine, qui était de 94 millimètres de Hg au début de l'expérience, reste à ce niveau pendant la première compression de l'aorte et tombe à 84 millimètres pendant la seconde compression. Chez l'animal sain, au contraire, la compression de l'aorte fait monter considérablement la pression carotidienne, comme il est naturel, du reste, en vertu des lois de l'hémodynamique. Et cependant, il est à noter que la section des nerfs vagues produit son effet habituel : leur section fait monter le nombre des battements du cœur à 36 au 1/4 et la pression carotidienne à 135 millimètres de mercure.

Cette expérience est restée jusqu'à maintenant tout à fait inexpliquée. On comprend parfaitement le mécanisme qui entre en jeu quand on comprime l'aorte abdominale d'un animal normal. La pression s'exagère dans la partie antérieure du corps. Elle monte et les battements du cœur deviennent plus rares et beaucoup plus amples. Cyon pense que, quand le cerveau est menacé d'un dangereux afflux de sang, l'hypophyse *avertit* les thyroïdes, qui détournent le trop-plein de sang et évitent ainsi le danger. L'hypophyse règle cette fonction. Si on la supprime, une excitation, même aussi forte que la compression de l'aorte, n'a plus de résultats sur la pression. Pour être ingénieuse, cette explication ne nous donne cependant pas toute satisfaction. Le simple fait de comprimer l'aorte abdominale doit avoir pour effet, sans qu'il soit besoin de tenir compte d'aucun réflexe, de faire monter la pression dans la partie antérieure du corps.

En réalité, il semble bien difficile de trouver une explication satisfaisante. Il est certain que nous avons affaire à un relâchement de tous les petits vaisseaux. Ils ne réagissent plus à l'excès de pression. Peut-être pourrait-on admettre que leur tonus a besoin, pour être maintenu, d'une excitation de la sécrétion hypophysaire. Nous savons par les expériences dont nous avons rendu compte précédemment, que les extraits d'hypophyse produisent la contraction des artérioles. On pourrait faire un rapprochement entre les deux actions.

Malheureusement cette explication, que nous avons proposée en 1903, rencontre, elle aussi, bien des difficultés. Elle est recevable quand on n'examine que nos expériences; la compression de l'aorte n'a été faite par nous que vingt-quatre heures après la destruction de l'hypophyse et l'on peut supposer que, pendant ce temps, la sécrétion de l'hypophyse en circulation dans le sang avait eu le temps de se détruire ou d'épuiser son action. Mais d'autres expériences ont démontré que la compression de l'aorte ne produit déjà plus d'effet immédiatement après la destruction de l'hypophyse. Dès lors il faudrait admettre que la sécrétion hypophysaire n'a qu'une action fugitive et qui doit par conséquent être continuellement entretenue par un apport nouveau Ce serait un fait bien extraordinaire et notre hypothèse apparait moins vraisemblable.

Il faut donc faire une autre supposition qui paraît beaucoup plus plausible; c'est que l'effet obtenu ne serait pas dû à la suppression de l'hypophyse, mais au choc opératoire. Paulesco a fait des expériences d'extirpation de l'hypophyse, expériences sur lesquelles nous reviendrons. L'auteur a pu pratiquer toutes les phases de son opération, pourtant longue et compliquée, sans avoir d'effets remarquables tant qu'il ne touchait pas à l'hypophyse. Mais quand il essayait d'en faire l'extirpation, il voyait mourir tous ses animaux après une survie de vingt-quatre heures en moyenne et avec les signes habituels du choc traumatique. Nous ne suivrons pas pour le moment Paulesco dans ses conclusions où il s'efforce de rattacher les résultats observés à l'état d'insuffisance hypophysaire. Nous retiendrons simplement ce fait généralement observé, que la région hypophysaire est un terrain opératoire extrêmement dangereux, et que l'ablation de l'hypophyse produit un choc intense. Il est dès lors admissible

que ce choc produise un relâchement des vaisseaux tel que l'on puisse comprimer ensuite l'aorte abdominale sans déterminer le changement de la pression ou du rythme cardiaque. Cependant, on voit que les réflexes asphyxiques se produisent encore dans notre expérience de façon normale. On ne peut donc pas admettre non plus sans restriction l'hypothèse d'un simple trouble traumatique. D'autre part, lès résultats obtenus tant dans les expériences de Schäfer, Herring et autres que par l'excitation de la glande démontrent bien nettement que l'action de l'hypophyse sur la pression sanguine et sur le cœur est indiscutable.

L'interprétation du mécanisme de cette action est beaucoup plus difficile que la constatation du fait lui-même.

En 1903, nous avions pensé que le lobe postérieur ne devait pas entrer en ligne de compte dans l'interprétation des phénomènes observés et nous avions conclu à l'activité du seul lobe antérieur. Cette manière de voir nous paraissait justifiée uniquement par des considérations anatomiques telles que le peu de valeur morphologique du lobe postérieur, la difficulté que l'on éprouve à le séparer de façon certaine du feuillet paranerveux et la nature nettement glandulaire du lobe antérieur.

Schäfer et Herring nous ont reproché d'avoir fait une trop large part aux déductions anatomiques; ils invoquent les résultats très nets de leurs expériences en faveur d'une interprétation qui prête au lobe postérieur une activité prédominante; malgré les expériences contradictoires de Silvestrini, qui nous obligent encore à certaines réserves, nous n'insisterons pas sur notre argumentation ancienne; l'expérience seule doit trancher cette question.

Nous nous rangeons à l'avis de Schäfer et Herring, qui pensent que les effets observés par l'excitation directe de l'hypophyse peuvent être expliqués si l'on admet que l'excitation produit une augmentation de la décharge des produits sécrétés dans le sang. Nous avions proposé une explication analogue en 1903. « Le mécanisme qui produit les variations de pression serait celui-ci, écrivions-nous alors; sous l'influence de l'excitation du parenchyme glandulaire, le produit de sécrétion serait jeté dans le torrent circulatoire et produirait des réflexes énergiques. Ces réflexes ont pour point de départ la paroi des vaisseaux et

seraient analogues à ceux que Heger a observés par l'action de différents excitants sur les parois vasculaires. » Nous n'ignorons pas que Schäfer et Oliver, d'une part, que Cleghorn, d'autre part, ont observé que les effets des extraits hypophysaires ont été produits sur des artères et un cœur isolés. Cependant, il y a un argument qui milite encore en faveur de notre thèse, dans l'individu normal. C'est que, même dans les expériences de Schäfer et Herring, les effets s'obtiennent avec une soudaineté extraordinaire et se produisent presque au moment même où l'injection est faite. Cette constatation nous déterminerait à admettre un effet réflexe dès que l'extrait se trouve en contact avec la paroi de la veine où se produit l'injection. Ce premier effet se produit même avant que l'extrait ne soit arrivé aux capillaires rénaux ou aux terminaisons nerveuses. Ce n'est que secondairement que l'excitation directe se produit pour renforcer et continuer le premier effet.

Les considérations que nous avons émises nous permettent donc de formuler les conclusions suivantes :

1° *L'hypophyse, considérée dans son entièreté, a une action indiscutable sur la pression sanguine ;*

2° *Cette action paraît surtout s'exercer de façon importante par le feuillet postérieur du lobe antérieur et être d'ordre glandulaire ;*

3° *L'action du lobe postérieur n'est pas suffisamment établie.*

CHAPITRE II

RELATION ENTRE LES FONCTIONS DE LA GLANDE THYROÏDE ET CELLES DE L'HYPOPHYSE

Un lien mal défini jusqu'à ce jour rattache les fonctions des deux glandes. Des expériences et des observations cliniques ont fait croire qu'il y a entre elles une certaine corrélation.

Dès 1889, Rogowitsch avait découvert à l'autopsie d'animaux thyroïdectomisés, ayant survécu un certain temps, que le corps pituitaire avait subi une hypertrophie manifeste. Cette hypertrophie apparaissait de huit à quinze jours après l'opération et elle était d'autant plus marquée que la survie avait été plus longue. Chez les lapins, observés par Rogowitsch, la glande pesait jusqu'à 4 centigrammes alors que la moyenne habituelle de son poids est de 2 centigrammes. L'augmentation de la glande était due surtout à un développement du protoplasme des cellules.

Ces résultats furent confirmés par Stiéda qui les constata sur des lapins ayant subi la thyroïdectomie totale (glandes et glandules). Certaines des hypophyses qu'il examina avaient atteint le double du volume normal. D'après lui, l'hypertrophie glandulaire serait due à une augmentation des cellules chromophobes et aussi de la quantité de sang renfermé dans l'hypophyse. Les cellules chromophiles ne seraient pas modifiées.

Hofmeister avait pris soin de conserver des lapins témoins de la même portée que ceux à qui il avait enlevé les glandes thyroïdes. Il observa les mêmes modifications et il fit remarquer que l'hypertrophie se produisait plus facilement quand les animaux étaient jeunes et que les tissus étaient encore en voie d'évolution. Dans ses opérations, Hofmeister laissait les parathyroïdes intactes et évitait ainsi les accidents aigus; il observait une survie beaucoup plus longue et une hypertrophie plus considérable.

Schwartz retrouva aussi l'hypertrophie dans l'hypothyroïdisme et Gley en donna un exemple remarquable. Un lapin thyroïdectomisé paraissait survivre sans trop de misère à son opération. Après un temps assez long il succomba à une péritonite de cause inconnue et Gley constata que dans ce cas l'hypophyse avait acquis le poids relativement énorme de 10 centigrammes. L'organe débordait complètement la selle turcique.

Tizzonni et Centanni avaient observé que, chez les chiens normaux, les limites entre lesquelles varie le poids de la glande pituitaire sont bien certaines et qu'elles ne sont pas en rapport avec la taille de l'animal. Dès lors la constatation de l'hypertrophie est relativement facile. Deux chiens à qui les auteurs avaient enlevé les glandes thyroïdes présentaient en même temps que des phénomènes d'hypertrophie, des lésions manifestes des cellules. La partie centrale de la glande ne renfermait pour ainsi dire plus d'éléments normaux.

Léonhardt a vu survenir non seulement l'hypertrophie mais l'hyperplasie de l'hypophyse par multiplication des éléments glandulaires. Ces constatations que Horsley, Eiselbergs, Lusenna et d'autres ont encore vérifiées, avaient fait croire que l'hypophyse joue, vis-à-vis des glandes thyroïdes, un rôle de suppléance. Ce rôle n'a pas paru démontré à tous les physiologistes et Blumreich, Jacoby, Traina entre autres ne l'admettent pas.

Alquier a repris cette étude en tenant compte des récentes découvertes sur l'histophysiologie de la glande. Il a pratiqué sur des chiens la thyroïdectomie totale en un temps ou en deux temps, et la thyroïdectomie unilatérale suivie ou non de l'ablation d'une parathyroïde du côté opposé ou d'une partie de la seconde thyroïde. Il a constaté ainsi que la thyroïdectomie unilatérale ou en deux temps détermine une augmentation nette du volume de l'hypophyse et des signes d'hyperfonctionnement caractérisé par l'hyperproduction de substance colloïde aux dépens de la partie corticale du lobe glandulaire et par l'état vésiculeux du noyau mais sans caryocinèse nette. Cette hyperfonction semble déjà marquée dès les premiers jours. Dans certains cas il y aurait eu, en même temps que l'hyperfonction, des lésions dégénératives.

Thaon a pratiqué aussi une thyroïdectomie dans le but d'étudier les modifications de l'hypophyse. Il a opéré un bélier

en laissant intactes les parathyroïdes. Après quarante jours, l'animal fut sacrifié. Il semblait que les conditions les plus favorables eussent été remplies pour que l'on pût observer une hypertrophie compensatrice. Cependant l'auteur ne la constata pas. Les cellules volumineuses présentaient des débuts de lésion vacuolisation du protoplasma et, par endroits, état homogène de la cellule. Il n'y aurait pas eu suppléance, d'après l'auteur, mais simplement lésion des éléments cellulaires par les poisons dus à l'hypothyroïdisme.

Différents auteurs ont étudié les lésions de l'hypophyse chez les malades ayant succombé à l'hypothyroïdisme. Schönemann, dans certains cas de goitre, a observé des lésions de la glande pituitaire, mais il a vu ces lésions dans d'autres maladies aussi. Par contre, il a vu des cas de dégénérescence goitreuse bien déterminée évoluer sans que l'autopsie pût démontrer que l'hypophyse fût troublée de façon quelconque.

Un cas cependant parut assez démonstratif. Chez un myxœdémateux, opéré cinq ans auparavant de thyroïdectomie totale, l'auteur trouva une hypertrophie de la glande pituitaire. Pourtant Schönemann reste sceptique et la suppléance qu'exercerait l'hypophyse vis-à-vis des glandes thyroïdes ne lui paraît pas démontrée.

Boyce et Beadles, par contre, ont admis l'hypertrophie compensatrice de l'hypophyse dans le myxœdème, et Louis Comte surtout se montre affirmatif. Pour lui, les phénomènes d'hyperplasie et d'hypertrophie qu'il a rencontré dans la glande pituitaire dans tous les cas de dégénérescence de la thyroïde sont le fait d'une vacariance qui se produit chaque fois que la fonction thyroïdienne est insuffisante.

En somme, si nous étudions de près l'ensemble des données que nous venons d'exposer, nous constatons que la glande pituitaire n'est généralement pas normale quand la fonction thyroïdienne est troublée. Les auteurs, qui sont à peu près unanimement d'accord sur ce fait, ne sont en conflit que sur la variété des lésions observées dans l'hypophyse. Les uns croient à une hypertrophie simple. D'autres ont constaté aussi une hyperplasie, d'autres encore y ajoutent de véritables lésions de dégénérescence, qui pour certains d'entre eux ne dépasseraient pas le stade le début.

Nous avons pensé qu'il y avait lieu d'étudier cette question qui présente le plus haut intérêt. Elle touche à la relation qu'on a établie entre toutes les glandes à sécrétion interne, telles que la thyroïde, les capsules surrénales, les glandes génitales. On a établi un nombre considérable de théories sur cette relation sans qu'elle soit bien certaine.

Quoi qu'on en dise, il est impossible d'admettre comme démontrée la suppléance de l'hypophyse à la fonction thyroïdienne par les seules observations qu'on a fait de lésions de l'hypophyse dans les cas d'hypothyroïdisme. Ces cas s'accompagnent généralement de lésions d'autres organes, tels que le rein. L'hypothyroïdisme produit une intoxication et, par conséquent, tous les organes doivent être lésés à divers degrés par les poisons circulants. La lésion de l'hypophyse, pas plus que celle du rein, ne donne d'argument spécial en faveur d'une suppléance à la fonction thyroïdienne.

Il faut donc employer une autre méthode si l'on veut avoir un résultat positif. Cette méthode, nous croyions l'avoir trouvée dans une application de la médication opothérapique. On sait par des expériences nombreuses, et notamment par celles de Gley, que les effets de la thyroïdectomie s'atténuent par des injections réitérées de suc thyroïdien. Il semble donc que le produit glandulaire suffise à neutraliser les toxines circulant dans le sang des animaux en hypothyroïdisme.

Partant de là, si la glande pituitaire a une réelle fonction de suppléance à l'égard de la glande thyroïde, il est légitime de supposer que l'extrait d'hypophyse injecté pourra, dans une certaine mesure, remplacer l'extrait thyroïdien et déterminer une certaine diminution des symptômes d'hypothyroïdisme. C'est sur cette idée que nous nous sommes fondé pour établir nos expériences.

Voici comment nous avons opéré :

Nous pratiquions la thyroïdectomie sur un certain nombre de chiens de différents âges. Dès que les premières manifestations d'hypothyroïdisme avaient été observées, nous injections sous la peau de l'animal une émulsion d'extrait hypophysaire sec provenant de la maison Burrow and Wellcome de Londres. Voici le protocole d'une de ces expériences.

EXPÉRIENCE I

27 août 1907. — Chien mâle d'environ 1 an, de petite taille, bien portant. Sous narcose chloroformique, nous pratiquons la thyroïdectomie totale. Opération et réveil sans incidents.

29 août 1907. — L'animal paraît triste et inquiet; sa marche est rendue pénible par une raideur marquée du train postérieur qui est surélévé. Après constatation de ces signes d'hypothyroïdisme nous injectons sous la peau de l'animal un tabloïd B. a W. d'extrait hypophysaire émulsionné dans de l'eau stérile.

30 août 1907. — Etat stationnaire. Nouvelle injection d'un tabloïd.

31 août 1907. — Amaigrissement très visible. Convulsions tétaniques nombreuses. La dose d'injection est portée à trois tabloïds. La plaie opératoire est belle.

2 septembre 1907. — Etat de plus en plus mauvais. Le chien présente le tableau classique de l'hypothyroïdisme aigu.

3 septembre 1907. — Mort.

Cette expérience a été renouvelée trois fois avec un même résultat. On le voit, les symptômes n'ont pas été amendés le moins du monde, mais il semble au contraire que la survie ait été un peu moins longue que dans le cas où l'on ne fait aucun traitement. Nous avons voulu voir si nos résultats n'étaient pas dus à un mauvais mode d'administration du produit et nous avons donné les comprimés d'extrait d'hypophyse par la voie stomacale. C'est du reste pour cette voie qu'ils sont préparés.

Il est inutile de rappeler ici le détail de toutes ces expériences. Disons seulement que le résultat a été tout aussi mauvais par cette méthode. Les animaux mouraient très vite et aucun d'eux n'a dépassé le huitième jour après l'opération.

Malgré toute la confiance qu'on peut avoir dans les extraits commerciaux que nous avions employés et dont des expérimentateurs se sont servis avec succès dans un autre ordre d'idées, nous avons pensé que nos insuccès dépendaient peut-être du produit injecté. Nous avons donc voulu nous mettre dans les meilleures conditions possibles et nous avons remplacé nos extraits hypophysaires secs par des hypophyses fraîches de chien.

Nous nous les procurions en tuant des chiens par piqûre du bulbe. Les glandes, immédiatement recueillies de façon asep tique, étaient broyées dans quelques centimètres cubes de solution physiologique. Nous les injections aussitôt à l'animal en expérience. Les injections étaient commencées en certains cas dès les premiers symptômes d'hypothyroïdisme, en d'autres cas, dès le lendemain de la thyroïdectomie.

Malgré ces précautions, nous n'avons pas vu apparaître la moindre amélioration chez nos chiens éthyroïdés. Et cependant nos injections, de la valeur d'une glande chacune, étaient répétées tous les jours ou tous les deux jours. Nous ne sommes pas parvenus à conserver nos chiens en vie plus longtemps par ce procédé que par l'autre, tous sont morts dans le septenaire suivant l'opération.

Nous devons donc bien admettre que notre opothérapie n'a pas eu le moindre résultat favorable. L'augmentation des produits hypophysaires dans le sang de l'animal ne compense nullement l'absence de la thyroïde. Nos expériences n'ont peut-être pas une valeur absolue. Elles donnent cependant une indication pour rechercher, en dehors de toute question de suppléance, les causes des troubles que présente l'hypophyse dans les cas d'hypothyroïdisme.

CHAPITRE III

L'HYPOPHYSE DANS LES INTOXICATIONS

Tout d'abord, il est nécessaire de rappeler en quelques mots ce qui constitue les phénomènes d'hypothyroïdisme. On a constaté que le sang des animaux éthyroïdés était devenu très toxique. Cette constatation et d'autres encore ont démontré que l'appareil thyroïdien est destiné à neutraliser certains poisons provenant de l'excrétion des cellules. Par conséquent, quand on enlève l'appareil thyroïdien d'un animal, on détermine tout simplement une intoxication d'origine endogène.

Eh bien ! Voyons ce que devient l'hypophyse, quand on détermine d'une autre façon que par la thyroïdectomie une infection endogène.

Guerrini s'est chargé de nous le dire. Il détermine cette infection en liant l'intestin de certains animaux, chiens ou lapins. La coprostase détermine rapidement une coprohémie qui mène l'animal à la mort. Or la ressemblance des coupes de l'hypophyse dans ce cas et dans l'hypothyroïdisme est frappante. Voici en effet quelles conclusions Guerrini tire de ses observations :

1° Avec le commencement de l'intoxication coïncide constamment une augmentation des phénomènes de sécrétion dans la glande;

2° Cette augmentation de sécrétion continue et progresse parallèlement avec le cadre symptomatique objectif dû à l'intoxication, et atteint un maximum qui correspond aux phénomènes d'avant la mort;

3° De ce moment date l'apparition dans les cellules de phénomènes d'hyperplasie qui ont leur maximum dans la glande pituitaire des animaux morts.

Comment ne pas rapprocher ces constatations des conclusions de Rogowitsch, de Stiéda, de Hofmeister, etc. Il est à noter que ce n'est pas seulement dans les cas d'intoxications endogènes que Guerrini observe ces processus d'excitation de la glande pituitaire. Il les observe aussi quand il empoisonne ses animaux

en leur injectant des toxines diphtéritiques ou du sérum de sang d'anguille.

Ne parlons pas pour le moment des conclusions assez hasardeuses que l'auteur voudrait tirer de ses recherches pour expliquer la pathogénie de l'acromégalie. Ne retenons ici que le fait pur et simple qui, suivant l'expression de l'auteur, est celui-ci : « Chaque fois qu'on détermine un désordre des échanges, en provoquant des intoxications par poisons endogènes ou exogènes, on provoque un stimulus fonctionnel de la glande pituitaire et si ce stimulus dure, à la longue il s'établit secondairement une hypertrophie et une hyperplasie dans le parenchyme glandulaire.

Gemelli, en injectant à des animaux des bacilles, des toxines bactériennes ou des poisons divers, arrive aux mêmes conclusions que Guerrini. Si l'on examine des hypophyses de cobayes vingt-quatre heures après que ceux-ci ont reçu la septième ou la huitième injection toxique, on trouve, nous rapporte l'auteur, un fait caractéristique : c'est la présence de nombreuses cellules chromophiles en caryocinèse. C'est là le signe de l'hyperplasie glandulaire. Souvent on observe que ces cellules se trouvent presque toutes dans la même phase; cependant, toutes les caryocinèses ne sont pas régulières et, dans un grand nombre d'entre elles, les anses chromatiques sont irrégulièrement placées. Le nombre des cellules en caryocinèse est d'autant plus grand que l'action de la toxine inoculée a été plus lente et plus continue.

A ces expériences très concluantes, nous pouvons encore ajouter celles de Thaon, qui a vu, à la suite d'injections de toxines diphtéritiques à un jeune bélier, des réactions manifestes de l'hypophyse. Les lésions étaient exclusivement cellulaires, internes et diffuses. Les observations du même auteur sur l'état de l'hypophyse dans les infections en pathologie humaine corroborent les données expérimentales. Dans les infections très aiguës, l'hypophyse réagit peu et ne présente guère que des lésions cellulaires peu intenses. Par contre, dans des cas d'intoxications prolongées (otite chronique, urémie, syphilis avec paralysie générale) et dans les cas de péritonite et d'intoxications par les poisons intestinaux (étranglement herniaire, occlusion intestinale), l'hypophyse présente des réactions marquées.

Nous devons rapprocher ces différentes constatations de l'hypothèse formulée par Caselli ; cet auteur pense que les modifications de l'hypophyse dans l'hypothyroïdisme sont dues à une excitation par les poisons circulants, idée partagée par Vassale et Sacchi, et dernièrement par Thaon et qui ne nous paraît plus devoir soulever d'objections.

Quand on examine de près les troubles observés par les différents auteurs dans l'hypophyse des animaux éthyroïdés, on voit que plusieurs conditions sont nécessaires pour amener des lésions bien caractérisées. Il faut que l'action ait été prolongée pour déterminer des modifications d'hypertrophie, d'hyperplasie et de dégénérescence. C'est précisément ce que dit Gemelli, à propos de l'action des toxines sur l'hypophyse. Quand l'action est violente et courte, il n'y a guère que des lésions cellulaires sans hypertrophie. C'est justement ce qu'on retrouve dans les intoxications trop violentes. Dès lors, quelle différence peut-on faire entre l'état d'intoxication thyroïdienne et un état d'intoxication endogène ou exogène quelconque.

Il n'y a pas le moindre argument pour faire admettre la suppléance de l'hypophyse à la glande thyroïde. Mais peut-on dire que les lésions qu'on observe dans la glande pituitaire à la suite des intoxications implique la nécessité d'admettre pour cette glande un rôle antitoxique? Nous ne le croyons pas. On sait depuis longtemps que certains poisons ont une action remarquable sur toutes les cellules glandulaires. Y a-t-il quelque chose d'étonnant à ce que l'hypophyse subisse une certaine irritation du fait des poisons circulants? Nous l'avons vu, aucun autre organe ne présente à un degré comparable à l'hypophyse le contact intime entre le sang et l'épithélium glandulaire. D'autre part, différents auteurs ont constaté l'excitation produite sur cet épithélium par la pilocarpine, c'est-à-dire par le poison qui est en quelque sorte le type des excitants glandulaires.

Thaon, notamment, a étudié l'hypophyse de lapins morts à la suite d'injections de pilocarpine répétées tous les deux jours pendant trente à quarante jours. Les cellules étaient volumineuses, fortement colorées, granuleuses, nombreuses et tassées en travées épaisses. Au contraire, l'hypophyse d'un lapin qui avait reçu 2 centimètres de pilocarpine et avait été sacrifié au bout de deux heures ne présentait aucune modification apparente. Ce

sont, en somme, les mêmes constatations que celles qu'on avait faites dans d'autres intoxications expérimentales et notamment dans l'hypothyroïdisme.

Que savons-nous de positif? C'est que l'hypophyse paraît sécréter plus abondamment et même s'hyperplasier quand elle subit pendant une assez longue durée l'action de certains poisons excitants d'intensité moyenne; au contraire, elle dégénère quand le poison a une action courte et violente. Faut-il voir dans ces faits l'indice d'une fonction antitoxique? C'est possible. Mais aucun des arguments présentés jusqu'ici ne paraît devoir entraîner la conviction.

Et puisque nous en sommes arrivés à cette conclusion, voyons si elle ne peut pas nous servir pour étudier les travaux, à tendance un peu trop radicale, qu'on a faits dernièrement sur l'hypophyse pendant la gestation.

Comte a observé dans l'hypophyse de femmes mortes à la fin de la grossesse des modifications qui sont fort analogues à celles qu'on observe après la thyroïdectomie : par exemple, une augmentation du poids de la glande, une augmentation du nombre des cellules et une vascularisation plus intense. La colloïde était assez abondante dans certains cas.

Launois a décrit des lésions semblables chez des femmes mortes à la fin de la grossesse. Il a vu que la glande contenait beaucoup de cellules qu'il avait précédemment décrites sous le nom de sidérophiles. Il a constaté aussi que les tubes glandulaires affectaient une disposition rayonnante due à la turgescence des cellules. La matière colloïde était dans ces cas aussi en plus grande quantité que normalement.

Enfin, Thaon a observé dans deux cas des modifications qui lui ont fait croire à une hyperactivité glandulaire. Il pense que l'augmentation de la matière colloïde est généralement liée à une hyperactivité des cellules.

Il y a dans les observations de ces différents auteurs bien des choses peu admissibles. Thaon ne nous apprend pas de quoi sont mortes les femmes enceintes dont il parle. Ce serait cependant un renseignement nécessaire. En effet, il est vraisemblable que la mort était due à des intoxications. C'est le cas, par exemple, pour les sujets dont parle Launois. Il s'agissait, en l'occurrence, de septicémie ou d'éclampsie. Y a-t-il rien d'étonnant à ce que,

dans ces cas, l'hypophyse ait présenté des modifications dont la description ressemble à toutes celles qu'on nous a faites dans les cas d'infection et qui n'ont, par conséquent, aucun rapport démontré avec l'état de gestation.

Il importerait, en pareil cas, de pouvoir faire une étude documentée de la part de modifications qu'il faut attribuer à l'infection ou à l'intoxication et de celle qu'il faut attribuer à la grossesse elle-même. Conclure, comme le fait Thaon par exemple, que, sous l'influence de la grossesse, on constate une *hyperactivité* et une hyperplasie glandulaire avec augmentation de la colloïde, c'est, nous semble-t-il, faire une hypothèse bien hasardée.

CHAPITRE IV

POUVOIR TOXIQUE DE L'HYPOPHYSE

Nous avons effleuré tantôt un point très important. C'est l'action des ingestions ou injections de suc hypophysaire à des animaux normaux. Nous avons vu plus haut que nous n'avons obtenu aucun résultat favorable en essayant d'arrêter ou de diminuer les effets de la thyroïdectomie par l'opothérapie hypophysaire. Nous avons cherché à connaitre les effets de ce produit sur des individus sains. Des expériences de J. Malcolm, qui mêlait à la nourriture de ses chiens des extraits d'hypophyse, on peut retenir que l'ingestion de ces extraits déterminait certains troubles de la nutrition et entre autres une déperdition exagérée d'azote.

Thompson et Johnston ont toujours vu que les animaux en expérience perdaient en poids. Garnier et Thaon ont tenté d'apprécier la toxicité propre à l'hypophyse. Ils ont, pour cela, recherché la quantité d'hypophyse de vache nécessaire pour tuer un lapin. Ils en sont arrivés à déduire de leurs expériences qu'ils faut à peu près deux grammes de glande fraiche de vache pour tuer un kilo de lapin.

Nous avons eu l'occasion de faire des expériences analogues, sans que nous eussions cependant l'idée d'étudier spécialement cette toxicité. Au cours de recherches dont nous rendrons compte dans un prochain chapitre, nous injections des glandes pituitaires de chien à des cobayes. Nous avions commencé par injecter trois ou quatre glandes de chien par cobaye. Nous observions en pareil cas une mort tellement rapide qu'elle nous avait fait penser à une septicémie suraiguë. Cependant, l'autopsie de l'animal injecté ne révélait rien qui pût nous le faire croire. Le péritoine était normal, de même que les organes abdominaux. Seul, le cerveau paraissait très congestionné et particulièrement l'hypophyse qui était grosse et turgescente. Nous avons alors répété nos expériences en prenant les plus grands soins d'antisepsie. Tant que la dose injectée dépassait deux hypophyses de chien par injection, la mort arrivait quasi fatalement. La dose de deux hypophyses était même souvent dangereuse et mal tolérée. Avec une hypophyse par injection, nous pouvions répéter la dose cinq ou six fois, avec intervalle de deux jours, sans observer autre chose qu'un amaigrissement assez considérable. Il y avait manifestement une accoutumance au poison. En effet, une forte dose était beaucoup plus facilement tolérée quand nous avions commencé par donner de petites doses.

D'autre part, nous avons bien observé que l'hypophyse d'animaux jeunes était plus toxique que celle des animaux adultes.

Nous n'avons pas constaté de phénomènes particuliers au moment de la mort. Après l'injection intra-péritonéale l'animal parait assez tranquille et la mort survient sans convulsion, sans agonie, dans une sorte de sommeil.

Nous avons dit que l'hypophyse est dans ces cas très grosse et congestionnée. C'est une observation que nous avons faite sur tous les animaux injectés qui mouraient ou qui étaient saignés.

Guerrini et différents auteurs ont étudié les modifications cytologiques produites sur l'hypophyse par des injections d'extraits hypophysaires. Ils y ont découvert des lésions d'hyperactivité cellulaire. Nos expériences, tout comme celles de Thaon, démontrent que l'hypophyse est douée d'une toxicité propre très considérable.

Dès lors, il semble qu'on puisse ranger les phénomènes observés par Guerrini parmi les modifications produites sur la glande par les poisons circulants.

Ces expériences donnent peut-être l'explication des résultats obtenus par Cerletti dans de récentes recherches. Cet auteur injecte à des lapins des extraits d'hypophyse d'agneau préparés de différentes façons. Ces injections d'une valeur correspondant à peu près à une hypophyse d'agneau (donc d'un animal jeune) sont faites soit dans le péritoine, soit sous la peau des cobayes et des lapins, et sont répétées tous les cinq ou six jours.

Des animaux témoins de même portée sont conservés.

L'examen comparatif démontre que les animaux injectés subissent un retard considérable dans l'augmentation du poids. D'autre part, à l'autopsie, les diaphyses des os des animaux en expérience sont plus courtes que ceux des témoins, mais les épyphyses sont plus volumineuses.

L'examen histologique de l'hypophyse des animaux injectés semble avoir démontré une augmentation des cellules chromophiles (éosinophiles).

L'auteur est très réservé dans les conclusions de semblables faits. Une réflexion, cependant, s'impose immédiatement. La toxicité de l'hypophyse étant démontrée, il n'y a évidemment rien d'étonnant à ce que l'injection d'extraits de ce tissu détermine un retard dans le développement du poids de l'individu ni même dans celui de son appareil osseux. Peut-être doit-on attribuer une certaine importance aux troubles qu'on découvre dans l'hypophyse et qui se manifeste par une augmentation des cellules éosinophiles.

L'HYPOPHYSE ET LE SOMMEIL

Salmon est l'auteur d'une théorie qui rattache le fait physiologique du sommeil à une fonction de l'hypophyse. Nous avons étudié le travail de Salmon avec une curiosité d'autant plus vive que nous espérions trouver quelques notions nouvelles non seulement sur l'hypophyse mais encore sur le mécanisme encore si discuté du sommeil.

Notre espérance a été déçue. Lorsque l'auteur invoque comme un argument valable des faits tels que : la somnolence dans les cas de tumeur de la base, dans l'éthylisme ou dans l'obésité, l'insomnie dans les abcès de l'hypophyse, etc., il oublie que d'autres inter-

prétations tout aussi plausibles et ne faisant nullement intervenir l'hypophyse pourraient lui être opposés.

Nous regrettons de devoir dire qu'*aucun* des faits relatés par Salmon ne nous a paru probants. Gemelli, pour vérifier l'exactitude de la théorie de Salmon, a fait un travail remarquable sur l'hypophyse de la marmotte pendant son sommeil hivernal et pendant sa vie estivale. Il n'a rien vu qui puisse confirmer l'hypothèse de Salmon, mais, par contre, il a fait une série de remarques très intéressantes à d'autres points de vue. Il a constaté tout d'abord que l'hypophyse de la marmotte suit la loi générale de tous les organes pendant la léthargie et pendant le réveil printanier. Pendant le sommeil, les cellules cyanophiles diminuent. Au contraire, au printemps elles augmentent en même temps qu'on voit apparaître de nombreuses figures caryocinétiques. C'est là, dit l'auteur, une constatation qui corrobore l'idée que l'hypophyse sert à neutraliser, par sa sécrétion interne, les toxines formées par certaines réactions vitales de l'organisme. Sans doute, ces toxines sont plus abondantes pendant le réveil estival, mais la nutrition elle aussi est plus active, et l'on ne peut pas dire si l'hypersécrétion constatée dans l'hypophyse dépend d'un fait plutôt que de l'autre. Les expériences de Gemelli nous laissent donc dans la même incertitude que celles dont nous avons rendu compte précédemment.

CHAPITRE V

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

A. — Extirpation de la glande.

Si les symptômes de l'insuffisance thyroïdienne ont pu être établis de façon précise. il n'en est pas de même de l'insuffisance hypophysaire; la chose se comprend aisément : il est facile, en effet, de léser ou de détruire la glande thyroïde sans déterminer un traumatisme intense.

L'hypophyse, au contraire, est difficilement accessible L'énumération des procédés employés et des résultats obtenus par les auteurs qui se sont occupés de la question le prouvent surabondamment.

Nous ne citerons que pour mémoire les expériences de Horsley et Dastre, dans lesquelles tous les animaux moururent par suite de traumatisme opératoire.

Gley croyait, à cause des observations dont nous avons rendu compte, que l'hypophyse est un organe suppléant à la fonction thyroïdienne. Il tenta de l'enlever sur des animaux qui avaient subi la thyroïdectomie. Son procédé était très défectueux. Il trépanait la paroi supérieure du crâne et, à travers la substance cérébrale, tâchait d'arriver à l'hypophyse pour la dilacérer. Il est impossible de détruire ainsi complètement l'hypophyse. Il reste toujours quelques débris épithéliaux qui peuvent rendre nuls les effets de l'opération, comme cela se passe dans la thyroïdectomie incomplète. Par contre, ce qui arrive fatalement, c'est un traumatisme extrêmement grave atteignant les méninges, la substance nerveuse, le chiasma des nerfs optiques, le sinus caverneux, etc. C'est ce qui est arrivé dans la plupart des cas. Gley a cru observer cependant que l'ablation de l'hypophyse hâtait les effets de la thyroïdectomie. Les considérations que nous venons d'émettre nous obligent à faire des réserves sur ces conclusions.

Le procédé employé par Marinesco était de beaucoup supérieur. Cet auteur, frappé de la constance des lésions hypophysaires dans l'acromégalie, avait entrepris ses expériences pour

étudier si cette affection est due à une insuffisance hypophysaire. Pour atteindre la glande, il se servait du procédé que Cyon a repris plus tard et que nous avons employé aussi.

Cependant, même en opérant ainsi, les lésions sont graves et le choc traumatique redoutable. Trois seulement des chats opérés par Marinesco survécurent, l'un quatre jours, un autre cinq jours, et un troisième dix-huit jours. Il serait bien téméraire de soutenir que la mort survint par insuffisance hypophysaire plutôt que par une autre cause, telle que l'infection.

Vassale et Sacchi choisirent aussi la voûte palatine comme moyen d'aborder l'hypophyse Pour la détruire, ils employèrent le thermocautère ou l'acide chromique. Ce dernier moyen n'offre pas de bien grandes garanties, comme on l'a fait remarquer à propos de lésions ainsi pratiquées sur les autres points du cerveau. En effet, le produit peut diffuser et aller exciter ou détruire d'autres régions et rendre confus tous les symptômes observés.

Les auteurs observèrent un certain nombre de troubles consécutifs à l'opération. Tels étaient : le changement de caractère, la dépression psychique, les mouvements fibrillaires, l'abaissement de la température, la soif ardente, l'anorexie, l'amaigrissement et la mort. Souvent aussi ils observaient la rigidité du train postérieur, l'incurvation du dos, les accès de convulsions toniques et cloniques, la polyurie et les vomissements.

Tous ces symptômes peuvent provenir de la suppression de l'hypophyse. On sait que la thyroïdectomie a des effets analogues et qu'elle provoque entre autres manifestations des convulsions et une cachexie qui aboutit à la mort. Mais il n'est pas impossible non plus que tout le tableau morbide dépende du traumatisme et de l'infection. Enfin, hypothèse beaucoup plus probable, les conséquences du traumatisme et de l'insuffisance hypophysaire se trouvent ici intimement unies et il est impossible de déterminer la part qui revient à chacune de ces causes.

Il y a cependant une assez grande constance des symptômes observés par les différents auteurs qui ont pu conserver des animaux en vie pendant longtemps après des hypophysectomies *totales*.

Caselli fut un des plus habiles expérimentateurs qui étudièrent la question. Il commença par essayer d'aborder l'hypophyse en

trépanant le crâne derrière l'arcade zygomatique et l'apophyse coronaire. Mais ce procédé ne lui donna aucun succès Il reprit donc la voie employée par Vassale et Sacchi. Il fut assez heureux pour conserver trois chiens en vie pendant seize, vingt et un et vingt-deux jours. Dans ces trois cas, il croit pouvoir exclure les maladies ou l'infection comme cause de mort. Ses expériences acquièrent par le fait une valeur considérable. Il observa que les chiens opérés présentaient des phénomènes analogues à ceux qui avaient été décrits par Vassale et Sacchi, c'est-à-dire la la dépression psychique, les troubles du mouvement, l'incurvation du dos, les contractions spastiques, l'anorexie et la soif ardente, la cachexie progressive, et la diminution du poids et enfin le coma et la mort. Par contre, il élimina du cadre morbide les accès de convulsions toniques et cloniques des membres et ses accès convulsifs. Il rejeta également les troubles psychiques et l'anorexie qui sont causés pendant les premiers jours par le shok et la douleur consécutive à la lésion.

Si nous additionnons le nombre des expériences de Vassale et de Sacchi et celui des expériences de Caselli, nous trouvons que ces auteurs ont opéré soixante-dix chiens et vingt-six chats. De ces animaux six seulement servirent aux auteurs avec quelque certitude, parce qu'ils présentèrent une survie assez considérable, survie qui était de huit à vingt-deux jours. Les autres animaux moururent à cause de l'hémorragie, du shok ou de l'infection. On voit par là combien les quelques expériences dites valables sont encore sujettes à caution et la nécessité qu'il y aurait de produire la symptomatologie de l'insuffisance hypophysaire en évitant les lésions de l'hypophysectomie.

Sans doute, l'opération telle que l'ont pratiquée les auteurs que nous venons de citer est de loin la meilleure, malgré ses inconvénients sérieux, et entre autres l'infection qui se propage facilement de la bouche et de la cavité naso-pharyngienne jusqu'aux méninges.

Nous ne parlerons pas des expériences de Gaglio qui, opérant sur des grenouilles, réduisait au minimum ses chances d'observer des symptômes bien nets.

Lo Monaco et Van Rynberg trépanaient le crâne par le haut, introduisaient un petit stylet par le trou du trépan, le faisaient descendre le long de la faux du cerveau, perforaient le corps

calleux et arrivaient ainsi dans l'infundibulum. Le trou de trépan correspondait au milieu d'une ligne allant de la partie antérieure du pavillon de l'oreille au point correspondant du côté opposé. Quand le stylet se trouvait arrivé dans la selle turcique, on le manœuvrait de façon à réduire en bouillie les tissus qui s'y trouvaient.

Est-il possible d'user d'une technique qui soit moins sûre à tous les points de vue ? Les auteurs avaient les plus grandes chances de manquer le but et, s'ils l'atteignaient, il leur était tout à fait impossible de détruire l'hypophyse complètement. Après avoir trituré une hypophyse dans un mortier, on trouve encore dans la bouillie des lambeaux épithéliaux intacts. A plus forte raison, quand, au moyen d'un stylet, traversant le corps calleux, le troisième ventricule, etc., on doit broyer la glande en évitant de blesser le sinus caverneux. Tous ceux qui ont enlevé l'hypophyse sur des chiens morts non saignés connaissent la difficulté qu'il y a à la trouver dans l'hémorragie considérable qui se déclare dans les manœuvres qu'on fait pour arriver jusqu'à elle. On aura fort à faire pour prouver, après cela, qu'on a pu détruire *complètement* la glande en passant à travers une série d'organes importants. Ces considérations expliquent que Lo Monaco et Van Rynberg aient pu obtenir une survie de trente-cinq à quatre-vingt-dix jours chez trois de leurs nombreux chiens sans que ceux-ci aient présenté de symptômes appréciables. En tout cas, ces expériences ne suffisent pas pour démontrer que la suppression de l'hypophyse ne détermine pas de troubles dans l'organisme. Les expériences similaires faites sur la glande thyroïde nous en fournissent la preuve. On connaît la haute valeur physiologique de cet organe. Et cependant on a constaté à maintes reprises des survies de trois mois, de six mois et même de deux ans à la thyroïdectomie.

Friedmann et Maas ont suivi la technique employée déjà par Cyon, Caselli, etc. Ils ont abordé l'hypophyse par la bouche; l'animal d'expérience était le chat. Après trépanation de la base du crâne, ils arrachent l'hypophyse au moyen d'une fine pince. Le trou de trépan est de 4 millimètres. En nous servant de ce procédé, nous avons remarqué la difficulté considérable d'enlever la totalité de l'hypophyse. Le procédé ne donne aucune garantie à ce sujet. En effet, on ne peut extraire la glande que par lambeaux. Les auteurs se contentent de nous dire qu'à l'autopsie la

glande était absente. Or, on sait que l'épithélium glandulaire remonte parfois très haut le long de la tige pituitaire. Les auteurs ne nous disent pas s'ils se sont convaincus par l'examen microscopique de l'enlèvement complet de la glande.

Ces réserves étant faites, voyons quelles conclusions on peut tirer des résultats. Friedmann et Maas ont opéré dix-huit chats. Sur ce nombre quatre ont survécu et ont été abattus deux mois et demi, trois et quatre mois après l'opération sans avoir présenté de symptômes bien particuliers. Les autres animaux sont morts par des causes diverses et après des temps de survie variables. Notons cependant que cinq sont morts après survie allant jusqu'à trente-huit jours, sans que l'autopsie ait pu montrer la cause de la mort. Cependant, ajoutent les auteurs, on ne peut écarter avec certitude l'idée qu'ils auraient succombé à une septicémie. Il aurait été utile de nous donner quelques mots d'observation sur ces cas.

Parlons maintenant des animaux qui ont été sacrifiés. Chez trois d'entre eux, les auteurs ont retrouvé à l'autopsie des vestiges de la glande. Il semble bien que ces vestiges étaient visibles à l'œil nu et par conséquent assez importants, car les auteurs ne nous parlent pas d'examen microscopique.

Enfin, un animal a été sacrifié trois mois et demi après l'opération. L'hypophyse était complètement enlevée.

C'est sur ce cas unique que les auteurs s'appuyent pour affirmer que l'hypophyse n'a pas de fonctions importantes.

Faisons, à propos de cette observation, la même remarque qu'à propos de celles de Lo Monaco et Van Rynberg. La survie a été beaucoup trop courte pour permettre des conclusions absolues.

Paulesco a décrit dernièrement (1907) son procédé qui n'a guère paru meilleur que les autres par les résultats qu'il a donnés. L'opération se passe en neuf temps, savoir : 1° incision cutanée sur la ligne médiane allant des sourcils jusque derrière la protubérance occipitale; 2° incision du muscle temporal des deux côtés parallèlement à son insertion supérieure à environ un centimètre au-dessous de cette insertion, allant depuis l'orbite jusqu'à la protubérance occipitale. Le segment inférieur du muscle est détaché de l'os avec une rugine jusqu'à l'arcade zygomatique ; 3° résection de l'arcade zygomatique du côté droit. En faisant ouvrir la bouche de l'animal, l'arcade coronoïde du maxillaire se porte en avant et en bas,

et ne gêne plus les manœuvres ultérieures; 4° application sur le pariétal, des deux côtés, d'une petite couronne de trépan et section de l'os avec une pince coupante. On pratique ainsi deux fenêtres craniennes, l'une à gauche plus petite, l'autre à droite plus étendue et comprenant toute la région temporale; 5° incision de la dure-mère; 6° introduction d'un écarteur spécial sous le lobe temporal droit du cerveau que l'on soulève doucement tout en repoussant la masse cérébrale vers le côté du crâne où elle ne rencontre pas de résistance et sort partiellement par l'ouverture osseuse qui y est pratiquée. Quand le cerveau est suffisamment soulevé, on aperçoit la selle turcique et au-dessus d'elle l'hypophyse qu'on reconnaît à sa teinte rouge jaunâtre. Elle est croisée latéralement par le nerf oculomoteur commun et en avant de la carotide; 7° avec la pointe d'une petite curette spéciale, on décolle l'hypophyse de la selle turcique, puis on la détache de la base du crâne et on l'amène à l'extérieur; 8° remise en place du lambeau de la dure-mère que l'on ne suture pas, et de l'arcade zygomatique. Suture au catgut du muscle temporal, de l'aponévrose cranienne et de la peau; 9° pansement antiseptique légèrement compressif.

Entre le commencement de l'anesthésie et le début de l'opération, il s'écoule environ vingt à trente minutes. Depuis l'incision cutanée jusqu'à la fin du pansement, il faut compter environ une heure.

Paulesco rend compte de deux expériences d'hypophysectomie totale. Il est à supposer qu'il a choisi les plus concluantes. Or, dans un cas, la mort est survenue après dix-huit heures et dans l'autre après quarante heures.

L'auteur relève que la température des animaux a varié de 31°4 à 39°2, le pouls de 98 à 200 pulsations à la minute et la respiration de 13 à 20. Il y a eu parfois anurie complète.

Ces résultats nous montrent le peu de valeur du procédé ; il est impossible de les attribuer à l'insuffisance hypophysaire. Tous les chirurgiens qui ont pratiqué des opérations sur la base du cerveau ont vu survenir des accidents identiques à ceux que nous décrit l'auteur, sans qu'il y ait eu besoin de léser l'hypophyse. Le tableau symptomatique présenté par les chiens de Paulesco n'a rien qui le différencie de celui du shok traumatique ou de l'infection suraiguë.

Les hypophysectomies partielles pratiquées par l'auteur n'ont rien de démonstratif non plus. Les expériences témoins dans lesquelles Paulesco réalise toutes les phases de l'opération, sauf la dernière, c'est-à-dire l'ablation de l'hypophyse, se passent, il est vrai, sans que les animaux meurent. Qu'est-ce que cela prouve, sinon que l'auteur détermine ainsi un shok beaucoup moins considérable. Et, en effet, le fait seul de détacher la glande du cerveau suffit pour entraîner la mort. On pouvait, ajoute l'auteur, s'y attendre *a priori*.

Cette phrase nous paraît peu compréhensible. Si l'on ligature tous les vaisseaux et tous les nerfs qui arrivent à la glande thyroïde, mais qu'on laisse cet organe en place, on ne verra survenir aucun des symptômes de la thyroïdectomie. En effet, la glande ne tardera pas à se regreffer et à reprendre contact avec la circulation générale, et ainsi elle pourra déverser comme auparavant ses produits dans le sang. Il peut en être de même pour la glande pituitaire et tous les auteurs, y compris Paulesco, sont d'accord pour admettre que des débris, même microscopiques, de l'hypophyse, laissés en place au cours d'une opération, suffisent pour empêcher les phénomènes d'insuffisance hypophysaire de se produire.

Pour nous, les résultats de Paulesco sont dus simplement au traumatisme et ses expériences n'apportent aucun éclaircissement à la question.

Thaon, tout récemment, a essayé de pratiquer l'hypophysectomie totale sur des chiens. Il a voulu éviter les inconvénients de la voie buccale tout en en gardant les avantages, en trépanant le crâne par la base, derrière le pharynx, détaché de ses insertions supérieures. Ce procédé lui ayant paru peu pratique, il a abordé l'hypophyse par la paroi cranienne latérale. Thaon insiste beaucoup sur la difficulté de l'opération. Elle est telle, d'après lui, qu'il serait imprudent de se baser sur les résultats obtenus et de considérer comme résolu le problème de l'ablation expérimentale complète de l'hypophyse.

Dans un cas cependant il put conserver une petite chienne en vie seize jours après l'opération. Après les troubles consécutifs au traumatisme opératoire elle s'amaigrit progressivement pendant que sa force motrice, surtout dans le train postérieur, diminuait considérablement. Elle était apathique et sans appétit,

sa respiration était accélérée. Pendant la dernière semaine elle eut des mouvements de manège (rotation vers la gauche), puis elle mourut subitement. Elle était alors dans un état de cachexie extrême.

L'autopsie démontra que la glande avait bien été enlevée dans sa totalité. Mais on constatait aussi une attrition marquée des circonvolutions temporales inférieures et un vaste foyer d'encéphalite intéressant le pédoncule cérébral gauche. Le nerf oculomoteur externe gauche avait été sectionné.

Evidemment, les lésions accessoires peuvent parfaitement expliquer les phénomènes observés. Il n'y a rien d'extraordinaire à ce qu'un vaste foyer d'encéphalite intéressant un pédoncule détermine de l'anorexie, des mouvements de manège, etc. Notons cependant que Thaon a observé, lui aussi, certains phénomènes, sur la constance desquels nous allons attirer l'attention.

Nous ne pouvons pas nous étendre davantage sur la valeur des procédés d'extirpation du corps pituitaire; nous résumerons notre appréciation sur les résultats obtenus en disant que la plupart des symptômes observés par les différents auteurs relèvent non de l'insuffisance hypophysaire mais du traumatisme ou des phénomènes post-opératoires; cependant, certains symptômes apparaissent avec une remarquable constance dans bon nombre de cas. Ce sont : la parésie du train postérieur, la faiblesse musculaire, les contractions fibrillaires en différentes régions et surtout l'amaigrissement progressif aboutissant à une cachexie mortelle. Notre impression a été que pour s'orienter dans la question avec quelque certitude il fallait à tout prix éviter le traumatisme. C'est par cette succession d'idées que nous avons été amenés à chercher s'il y avait moyen d'obtenir un sérum hypophysotoxique.

B. — Sérum hypophysotoxique

Les résultats remarquables obtenus par Demoor et Van Lint dans l'étude du sérum antithyroïdien et de son mode d'action nous permettaient d'espérer que nous trouverions, en les imitant, le moyen de léser l'hypophyse sans traumatisme.

Bien qu'elle soit de date récente, la découverte de l'hémotoxine par Jules Bordet a déjà suscité de nombreuses recherches et des confirmations intéressantes. Nous ne comptons pas faire une étude approfondie des différentes cytotoxines qui ont été décrites. Quelques-unes ont pu être nettement définies. Telle est, par exemple, la spermotoxine dont l'effet est facilement contrôlable. Elle arrête définitivement les mouvements de spermatozoïdes.

On a décrit des cytotoxines pour presque tous les organes du corps et, sans nous y arrêter spécialement, nous nous en tiendrons aux recherches de Demoor et Van Lint parce que nous avons pu les suivre dans tous leurs détails et que les résultats en sont incontestables.

Le choix de la glande thyroïde comme organe d'expérience est excellent pour de multiples raisons. La première est que cet organe ayant une fonction très active et nettement définie, on a beaucoup de chances qu'il provoquera dans l'animal auquel on l'injecte une réaction vive et spécifique. La seconde est que, les symptômes cliniques de l'insuffisance thyroïdienne étant bien connus, il sera facile d'en noter l'apparition.

L'animal servant aux expériences était le chien. Comme producteur de cytotoxine, les auteurs ont essayé le lapin, le pigeon et le cobaye. Après les expériences préliminaires, ils s'en sont tenus au cobaye qui présentait les réactions les plus favorables.

Les glandes destinées à la vaccination étaient prises à des chiens anesthésiés par l'éther. Les animaux thyroïdectomisés sont morts généralement dans les vingt-cinq jours.

La glande enlevée était broyée dans la solution physiologique ou triturée avec du sable et le suc ainsi obtenu était injecté dans le péritoine du cobaye. Après trois,quatre ou cinq injections répétées à deux ou trois jours d'intervalle, les cobayes étaient saignés, le sang centrifugé et le sérum injecté sous la peau d'un chien.

Quelques jours après la dernière injection de sérum (on en faisait d'habitude trois de 5 à 6 centimètres cubes chacune), l'animal commençait à maigrir, il devenait triste et tremblant; puis apparaissait le catarrhe oculo-nasal avec reniflement fréquent. Le poil cassant tombait par plaque. Les membres postérieurs étaient raides et en extension et provoquaient l'élèvement du train postérieur. Enfin, au bout d'un temps ne dépassant généralement pas un mois, l'animal mourait avec tous les signes de la cachexie thyroïdienne. L'action *in vitro* du sérum était très peu manifeste, contrairement à ce qui se passait dans les expériences de Sartirana, qui a aussi décrit un sérum antithyroïdien.

Un point extrêmement important, dans les recherches de cytotoxines, est de savoir si l'état anatomique des organes lésés correspond aux symptômes cliniques de l'insuffisance de l'organe. A ce point de vue, les expériences de Demoor et Van Lint ont fourni les renseignements suivants : dans certains cas, la glande thyroïde des chiens injectés avait subi des dégénérescences telles qu'on pouvait admettre leur incapacité totale de sécréter. Dans d'autres cas, au contraire, les lésions paraissaient insignifiantes. Ces observations présentent un haut intérêt au point de vue de l'interprétation de l'action des cytotoxines. Nous y reviendrons au sujet en rendant compte de nos expériences.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Technique. — Sans insister plus longuement sur l'étude bibliographique des cytotoxines, arrivons-en à la façon dont nous avons appliqué cette méthode à l'étude de l'hypophyse.

Nous avons préparé notre sérum hypophysotoxique par une méthode à peu près identique à celle par laquelle Demoor et Van Lint ont préparé leur sérum antithyroïdien. Sauf pour nos premières expériences, où l'animal producteur du sérum était le lapin, nous avons généralement employé le cobaye. Cet animal réagit beaucoup mieux que le lapin dans la circonstance; il donne un sérum plus actif sous un volume moindre. Les hypophyses de chien étaient recueillies de la façon suivante : un chien était décapité, la cavité cranienne était ouverte immé-

diatement de façon aseptique et l'hypophyse enlevée était trituré. sans retard dans 2 centimètres cubes de solution physiologiquee Au début de nos expériences, la pénurie des chiens nous forçait à recueillir les hypophyses d'animaux employés à d'autres expériences ou à des démonstrations. La mort remontait parfois à plusieurs heures et dans de semblables conditions le sérum préparé n'avait pas d'action régulière. La technique que nous avons suivie depuis lors et que nous venons d'indiquer nous paraît présenter de nombreux avantages. L'animal est sacrifié sans anesthésie. Or, ce point n'est pas sans importance. Demoor et Van Lint ont signalé la faible réaction aux injections faites avec des thyroïdes de chien morphiné. Il est vraisemblable que l'inconvénient, pour être moins grand, n'en est pas moins notable pour l'éther. De plus la saignée a débarrassé les tissus des hématies qui pourraient faussé l'expérience par la production d'un sérum hémolytique. Enfin, la rapidité avec laquelle on opère est telle qu'il ne s'écoule que quelques minutes entre le moment où l'on décapite le chien et celui où le liquide hypophysaire est injecté dans le péritoine du cobaye ou du lapin. Comme il importe beaucoup d'utiliser un tissu aussi vivant que possible, cette particularité a une grande importance. L'hypophyse se laisse très facilement triturer et l'émulsion non filtrée qu'on obtient est extrêmement fluide.

Nous pratiquons l'injection au moyen d'une simple pipette bien effilée. Nous l'enfonçons par une toute petite ouverture pratiquée dans la peau, à travers la paroi musculo-séreuse. Une goutte de collodion et un peu d'ouate suffisent au pansement. Nous n'avons jamais dû mettre de point de suture. Jamais nous n'avons vu survenir de décès par le fait de l'opération elle-même. Par contre, nous l'avons exposé précédemment, le tissu hypophysaire est doué d'une toxicité très grande. Autant que possible nous injections des hypophyses d'animaux jeunes, et dans ces cas la toxicité paraît être plus marquée encore. Nous avons donc dû tâtonner longtemps pour savoir la quantité de tissu hypophysaire qui pouvait être injectée impunément en une dose. Cette quantité nous a finalement paru être d'une hypophyse pour la première injection. Pour les suivantes, cette quantité pouvait être légèrement augmentée sans dépasser cependant la dose de deux hypophyses.

Une autre question importante est celle de savoir combien de fois il convient de répéter l'injection avant de saigner l'animal. Après deux ou trois injections, il commence à maigrir et son état devient bientôt inquiétant. Quand il s'agit du lapin, qui est beaucoup plus robuste, on peut faire en six fois l'injection d'une douzaine d'hypophyses de chien. Mais quand il s'agit du cobaye, il importe d'être beaucoup plus prudent. Nous nous sommes arrêté en dernier lieu à la technique suivante, qui ne nous a donné que de bons résultats : premier jour, injection d'une hypophyse de chien à un cobaye d'au moins 600 grammes; troisième jour, injection d'une glande; cinquième jour, injection d'une glande; septième jour, injection d'une glande; neuvième jour, injection de deux glandes; onzième jour, saignée.

Pour l'injection du sérum cytotoxique au chien, il importe aussi de prendre quelques précautions. Les recherches sur l'anaphyllaxie ont démontré le danger qu'il y a à répéter trop souvent les injections et à varier les voies d'injection. Nous nous sommes donc borné à faire deux ou trois injections sous-cutanées de sérum. Enfin, nous avons pensé qu'il était préférable d'opérer sur des animaux jeunes pour pouvoir observer, en même temps que les symptômes de l'état général, les modifications qui pouvaient se produire sur l'accroissement.

OBSERVATIONS

CHIEN I. — Le premier chien que nous avons étudié a été soumis à des injections de sérum de lapin. C'était un jeune mâle pesant 2,400 grammes. Il reçut, le 7 octobre 1906, une injection de 20 centimètres cubes de sérum de lapin Pendant les sept jours qui suivirent l'injection, il ne parut guère s'en ressentir et, le 14 octobre 1906, il reçut une nouvelle injection de 40 centimètres cubes. Nous avions forcé la dose. Cependant l'animal ne parut pas immédiatement en souffrir et ne présenta qu'un léger œdème de la paroi. Le 21 octobre, sa santé parut moins bonne. Son poids diminua de 250 grammes. L'animal devint triste et abattu. Le 24, l'état devenait grave. Le poids n'était plus que de 2,100 grammes. Le lendemain l'animal était mort. A



PATTES — CHIEN TÉMOIN PATTES — CHIEN III

RADIOGRAPHIES



CHIEN II

l'autopsie et à l'examen microscopique on ne trouva rien d'anormal, sauf dans l'hypophyse, qui présentait des troubles bien nets dans les cellules sécrétoires. Nous n'en parlerons pas pour le moment, nous réservant d'en faire l'objet d'un chapitre spécial.

CHIEN II. — Femelle de 6 semaines et pesant 1,720 grammes. Le 31 octobre nous lui injectons une quantité de 10 centimètres cubes de sérum de cobayes traités d'après notre méthode. Le même jour, nous nous assurons que l'urine ne contient ni sucre, ni albumine.

Pendant les deux ou trois premiers jours qui suivent l'injection, l'animal ne paraît pas en avoir souffert beaucoup. Mais, bientôt, il devient inquiet et son poids diminue. Le 8 novembre, il n'est plus que de 1,510 grammes. L'intelligence est cependant intacte. A partir de ce moment, le poids tombe beaucoup et l'état devient misérable.

Le 21 novembre, l'animal pèse 1,350 grammes. Il est triste et reste dans sa niche. Il reçoit alors une nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum de lapin.

Au bout de quelques jours, le train postérieur commence à se paralyser. Il s'affaisse de telle sorte que la démarche ressemble assez bien à celle de l'hyène.

Le 1er décembre, le poids est de 1,500 grammes. L'amaigrissement est très marqué; le ventre se ballonne. En même temps le dos s'incurve et le train postérieur se paralyse. Quand l'animal se déplace, les pattes de derrière se meuvent tout d'une pièce. Au commencement de février, l'état du sujet est très mauvais. Le poil est dur et cassant, il est rare et tombe par plaques. Les yeux sont chassieux et larmoyants. Le ventre, fortement ballonné, fait contraste avec le reste du corps, qui est d'une maigreur squelettique. Le train postérieur se meut si péniblement que la marche est quasi impossible. Le tarse tout entier touche le sol, la démarche est plantigrade. L'animal semble aussi vouloir augmenter sa base d'appui en déjetant les pattes en dehors. Les os sont déformés. Les pattes antérieures subissent, elles aussi, un commencement de déformation et la partie inférieure est déjetée en dehors. Au niveau du métacarpe, les pattes sont tor-

dues. La seconde dentition apparaît et le menton lui-même semble se déformer.

Cependant l'intelligence est assez bien conservée. L'animal est très doux et s'efforce d'accourir, clopin-clopant, quand on l'appelle. Enfin, il souffre d'une diarrhée intense.

Au commencement de mars, l'état s'est encore aggravé. La maigreur est telle que la peau paraît être collée sur les os. L'état général est de plus en plus mauvais, l'animal ne mange pour ainsi dire plus. Il souffre de conjonctivite et de kératite. Les dents, qui ont poussé à la mâchoire inférieure, proéminent en avant des supérieures. Les déformations des pattes se sont encore accentuées. L'animal survit jusqu'à la fin de mars. Dans les derniers jours sa température est très basse et n'atteint que 34° dans le rectum. Il n'a pas présenté de glycosurie, mais à la fin nous avons trouvé un peu d'albumine dans son urine. La planche ci-contre montre les déformations que présentait le chien II quelques jours avant sa mort. Le dessin en a été fait par M. le docteur Danis, à qui nous adressons nos vifs remerciements.

Autopsie — Disparition du panicule adipeux. Faiblesse du système musculaire. Poumons, cœur et foie normaux. Reins : un peu de néphrite parenchymateuse. Squelette : déformation des os dans le sens que nous avons indiqué. Cerveau : normal. Hypophyse : aspect macroscopique normal. Au microscope, elle présente des lésions sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement.

CHIEN III. — Jeune mâle de 2 mois, très bien portant, pesant 2,400 grammes.

Le 21 novembre 1905, le chien reçoit une injection de 10 centimètres cubes de sérum de lapin, injecté suivant la méthode décrite. Au bout de cinq à six jours, sa nutrition commence à souffrir, l'animal paraît malade et son poids tombe à 2 kil. 250 gr. Le 6 décembre, il reçoit une nouvelle dose de sérum de lapin.

Pendant les jours qui suivent cette seconde injection, l'animal devient de plus en plus malade. Les poils tombent, le dos s'incurve et le train postérieur s'affaisse. Il est maigre, il grandit, mais son augmentation en poids ne correspond pas du tout à



CHIEN III



CHIEN III

l'augmentation de sa taille. A la fin de décembre, il ne pèse que 2,500 grammes.

Cependant, vers la mi-janvier, son état semble s'améliorer un peu. Le train postérieur se redresse, l'embonpoint augmente et le poids est de 3,400 grammes au 1er février. Il persiste des troubles de la nutrition et le pelage notamment est peu fourni, les poils sont longs et cassants.

Ce temps d'arrêt relatif dans le développement de la cachexie dure jusqu'au milieu de mars. Mais alors les symptômes s'aggravent. La taille du chien a beaucoup augmenté, mais le poids est resté 3,400 grammes.

Les signes de misère sont plus marqués, les yeux sont chassieux, le poil laid.

Cependant, l'animal mange bien et n'a pas de diarrhée. Il est devenu moins gai, il éprouve de nouveau de la difficulté à mouvoir son train postérieur.

Le 5 avril, apparaît une véritable crise nerveuse. Le chien qui était doux devient grincheux et veut mordre ceux qui l'approchent. Cet état dure une quinzaine de jours. Pendant ce temps, il est dangereux et doit être isolé. Si on le laisse tranquille, il demeure morne et abattu dans le fond de sa niche. D'ailleurs, on remarque que tous les symptômes de cachexie qu'il présentait avant la crise deviennent beaucoup plus graves. Le corps est très maigre et présente la même attitude que celle que nous avons décrite pour le chien II. Comme on peut s'en rendre compte par les photographies ci-contre, le dos est fortement incurvé; les pattes postérieures sont écartées et toujours fléchies de façon à rendre la marche plantigrade.

Au commencement de mai, l'état nerveux s'améliore mais la nutrition est toujours aussi mauvaise. En même temps, la faiblesse musculaire est très grande. Tandis qu'un animal témoin emporte en courant un poids de 10 kilogrammes, il suffit d'attacher 2 kilogrammes à la laisse du nôtre pour le fixer au sol.

L'état misérable continue sans amélioration pendant tout le mois de juin, de juillet et d'août. Le chien se soutient tant bien que mal. Vers le mois de septembre, on commence à s'apercevoir que les os subissent des modifications importantes. Les épiphyses sont le siège d'un développement considérable et l'on voit appa-

raître des nodosités aux articulations. L'incurvation du dos, l'affaissement du train postérieur et les lésions des pattes joints à la maigreur donnent au chien un aspect caractéristique.

Le 20 octobre, la déformation de plus en plus grande des os nous décide à en faire faire la radiographie. Cette expérience, que le docteur Hauchamps a pratiquée avec son habileté et sa complaisance habituelles, nous a fourni des renseignements intéressants.

Les lésions osseuses qu'on perçoit par le palper apparaissent manifestement sur l'épreuve radiographique (voir planche). Si nous comparons la radiographie de notre chien à celle d'un chien témoin de même taille et de même aspect faite dans des conditions identiques, nous voyons immédiatement des différences frappantes. Les os malades donnent une image beaucoup plus claire que les os normaux, ce qui, les conditions de radiographie ayant été identiques, correspond apparemment à une richesse moins grande en sels calcaires. Mais ce qui frappe surtout, ce sont les dimensions de chacun des os. L'examen détaillé du segment inférieur du membre antérieur que nous donnons ci-dessous donnera une idée de ces lésions :

Os.	Normal.	Malade.
Epaisseur du corps du Radius . .	8 millim.	8 millim.
Hauteur de l'épiphyse inférieure. .	8 »	10 »
Largeur » » . .	15 »	18 »
Scaphoïde. Hauteur	10 »	16 »
2me Métacarpien. Longueur . . .	43 »	41 »
Hauteur de l'épiphyse inférieure. .	5 »	7 »
Largeur » » . .	8 »	8 »
3me Métacarpien. Longueur . . .	52 »	48 »
Hauteur de l'épiphyse inférieure. .	6 »	9 »
Largeur » » . .	7 »	7 »
4me Métacarpien. Longueur . . .	51 »	45 »
Hauteur de l'épiphyse inférieure. .	6 »	9 »
Largeur » » . .	6 »	6 »
5me Métacarpien. Longueur . . .	42 »	40 »
Hauteur de l'épiphyse inférieure. .	5 »	8 »
Largeur » » . .	8 »	8 »

D'après ce tableau où nous avons indiqué les mensurations que la radiographie permet de faire avec exactitude, on se rend compte du fait que toutes les épiphyses ont augmenté de volume. Il se passe un trouble manifeste dans l'appareil osseux. De quelle nature sont ces lésions ? Cette question est extrêmement intéressante au point de vue de certains problèmes de la pathologie humaine. Lorsque nous avons présenté notre note préliminaire, nous nous sommes trop laissé guider par l'idée de réaliser une acromégalie expérimentale. Nous aurions dû penser qu'il fallait tout d'abord établir nettement les signes de l'insuffisance hypophysaire. On a émis des doutes sur la nature acromégalique des lésions que nous avons observées. Nous ne discuterons pas ce fait qui, à notre point de vue, est accessoire et nous nous contenterons d'abord de noter tous les symptômes que nous avons recueilli et particulièrement ceux qui nous ont paru constants.

Nous avons dit que la radiographie du chien avait été pratiquée le 20 octobre 1906. Pendant tout le mois de novembre l'animal continua à se soutenir misérablement. La cachexie faisaït encore des progrès. L'incurvation du dos et l'affaissement du train postérieur augmentaient, la faiblesse musculaire était extrême, et quand le 3 décembre nous le présentions à la Société des Sciences médicales et naturelles, l'animal pouvait à peine se soutenir. Enfin, le 8 décembre, il mourait dans le marasme le plus complet.

Autopsie. — Disparition presque complète du tissu adipeux. Système musculaire très faible. Poumons, cœur, foie, reins normaux. Squelette : l'examen permet de vérifier les lésions constatées par le palper et la radiographie. Les os sont peu résistants. Hypophyse : l'aspect macroscopique ne révèle rien de caractéristique. Microscopiquement, elle présente de graves lésions de nécrose. Nous y reviendrons bientôt.

Ce chien peut être considéré comme le type de ceux que nous avons mis en expérience. La plupart des autres ont présenté la même cachexie, les mêmes symptômes, et la relation détaillée que nous ferions de leur observation ne serait qu'une répétition de ce cas-ci. Nous donnons ci-contre la photographie d'un chien injecté, à la période de début des symptômes produits par le sérum. Nous avons réuni dix observations et, étant données la longueur et la complication de chaque expérience, le chiffre

est déjà considérable. On se rappellera que chaque expérience nécessitait le sacrifice d'une quinzaine de chiens et de plusieurs lapins ou cobayes.

Cependant, nous donnerons encore deux observations qui sont intéressantes à plusieurs points de vue.

Si on injecte à un animal une quantité considérable de sérum de cobaye fortement vacciné, la mort peut survenir à bref délai.



CHIEN IV

L'observation du chien VIII nous fera mieux comprendre.

Le 10 août 1907, nous injectons en une dose unique 10 centimètres cubes de sérum de cobaye fortement vacciné à un petit chien de 3 mois pesant 2,870 grammes et est très bien portant.

Dès le 3 septembre, l'animal paraît triste et maussade. Il reste étendu dans sa niche et ne vient que péniblement quand on l'appelle.

Le 6 septembre, il a beaucoup maigri, ses yeux sont chassieux, il est dans un état lamentable. Il a peu d'appétit et est atteint d'une diarrhée abondante.

Le 10 septembre, il est à l'agonie. Comme nous désirons étudier son hypophyse en bon état de conservation histologique, nous le sacrifions.

Nous avons trois fois observé la mort rapide après injection de sérum hypophysotoxique.

Dans un cas, au contraire, nous avons vu un animal qui, après avoir présenté des symptômes morbides, s'est rétabli et a conservé, pendant plusieurs mois, toutes les apparences de la santé.

Voici l'observation de ce cas :

VII. Chienne de 7 semaines en excellente santé, pesant 1,750 grammes.

Le 6 novembre 1906, l'animal reçoit 3 centimètres cubes de sérum hypophysotoxique en injection hypodermique. Il reste abattu pendant quelques heures, mais le lendemain, il revient à son état normal.

Le 29 novembre, l'animal pèse 1,940 grammes. Son aspect révèle une santé excellente. Cependant, le témoin de même portée qui ne pesait que 1,680 grammes le 6 novembre, en pèse maintenant 2,080.

Le chien VII reçoit une nouvelle injection hypodermique de 4 centimètres cubes de sérum de cobaye.

Le 22 décembre, nouvelle injection de 4 centimètres cubes de sérum.

On le voit, les injections ont été assez distantes l'une de l'autre, et les symptômes ont tardé à apparaître. Sauf un certain retard en poids sur l'animal témoin, la santé se maintient bonne jusqu'à la mi-janvier. Mais alors, sans qu'une nouvelle injection eût été pratiquée, le chien commence à suivre une voie identique à celle des autres animaux injectés de sérum. L'arrière-train se meut tout d'une pièce et il présente cet affaissement caractéristique qui tend à donner à l'animal une démarche plantigrade. Le poids du corps est de 2,030 grammes alors que le témoin pèse 2,550 grammes Cependant, l'appétit est bon et l'animal est abondamment nourri.

Les symptômes s'aggravent beaucoup jusqu'à la fin de janvier et à ce moment on peut craindre une issue funeste. L'animal présente une exophtalmie marquée. Le cœur bat cent quarante fois à la minute, le poids n'est que de 1,950 grammes. L'attitude plantigrade et l'incurvation du dos s'accentuent encore. Enfin, l'aspect général décèle une mauvaise nutrition. Dans l'urine on ne trouve ni sucre ni albumine.

Cependant, au bout de quelques jours, les symptômes diminuent. L'aspect semble devenir meilleur, le chien qui était triste et abattu, redevient plus gai. L'exophtalmie disparaît et l'attitude se corrige et redevient normale ; au bout d'un mois, l'animal est guéri et cette guérison se poursuit jusqu'au mois d'août.

A cette époque, il pèse 5,650 grammes; il est gras et joyeux, il présente tous les signes d'une santé florissante.

Citons une dernière expérience, que nous n'avons pas répétée mais qui, telle qu'elle est, présente un certain intérêt. Nous avons voulu voir si l'injection préalable de notre sérum favorise l'action de sérum antithyroïdien.

CHIEN X. — Femelle 5,650 grammes. Bonne santé. Le 30 avril, l'animal reçoit en injection hypodermique 10 centimètres cubes de sérum physiologique de cobaye fortement vacciné.

Nous attendons que les premiers symptômes se manifestent.

Le 20 septembre, l'animal ne pèse plus que 4,600 grammes et son état général paraît beaucoup moins bon. A ce moment, nous lui injectons sous la peau 5 centimètres cubes de sérum antithyroïdien préparé suivant les indications de Demoor et Van Lint. Au bout de six ou sept jours, on commence à voir apparaître un peu de raideur du train postérieur. L'animal est moins gai. Cependant, ces symptômes restent assez peu marqués. Par contre, l'amaigrissement continue et le poids est de 4,300 grammes au 5 octobre. A cette date, injection de 9 centimètres cubes de sérum antithyroïdien et le lendemain nouvelle dose de 10 centimètres cubes.

Le sérum antithyroïdien est fourni par le cobaye.

Au bout de trois ou quatre jours, des symptômes d'hypothyroïdisme commencent à se manifester. L'animal maigrit beaucoup, son train postérieur est raide et *élevé*, ses ongles font du bruit en heurtant le sol pendant la marche, qui est digitale. Les yeux sont larmoyants, le chien renifle continuellement, il ressemble à un chien sur qui on a pratiqué la thyroïdectomie. La marche de l'affection est identique à celle que Demoor et Van Lint ont décrite et l'injection préalable de sérum hypophysotoxique ne paraît pas avoir eu d'influence sur le développement des signes morbides. Trois semaines après la dernière

injection, comme nous désirons avoir des renseignements précis sur l'histologie de l'animal, nous le sacrifions.

L'hypophyse est fortement lésée. Elle ne présente presque plus de cellule chromophiles. Le thyroïde, au contraire, est normal.

Le compte rendu des dix expériences qui précèdent autorise-t-il une description symptomatique bien nette? Le sérum « hypophysotoxique » a-t-il déterminé des troubles constants et toujours identiques?

Pour répondre à ces questions nous énumérons ici les phénomènes observés dans chacune des dix expériences, laissant de côté des altérations fugitives ou exceptionnelles, telles que l'exophtalmie renseignée dans l'observation VII.

Symptômes constamment observés :

1° Amaigrissement : il est dû à la régression musculaire et à la disparition graduelle du panicule adipeux; il a été observé dans certains cas alors que l'alimentation restait bonne.

2° Affaiblissement musculaire : il intervient comme un facteur essentiel dans la modification caractéristique des attitudes décrites.

3° Affaissement du train postérieur, démarche plantigrade, écartement des membres, courbure du dos.

4° Modifications du squelette : gonflement épiphysaire et déformations diverses.

On le voit, l'injection de notre sérum détermine donc une véritable cachexie bien différente de la cachexie thyroïdienne par exemple. Certains auteurs avaient vu parmi les nombreux symptômes observés, à la suite de l'hypophysectomie que ceux sur lesquels nous venons d'attirer l'attention revenaient avec une fréquence toute particulière. Nos expériences permettent de discerner les signes morbides qu'il faut rattacher à l'insuffisance hypophysaire de ceux qui sont dus au traumatisme.

Ainsi nous arrivons à dresser le tableau de l'insuffisance hypophysaire. Cependant il nous manque encore un argument pour être convaincu de la spécificité du sérum. C'est la preuve anatomique de son action sur l'hypophyse.

Etude histologique

Chez aucun de nos chiens nous n'avons trouvé une hypophyse absolument normale, telle que l'ont décrite les auteurs et telle que nous l'avons nous-même souvent observée chez des animaux normaux. Cependant, les lésions que nous avons vues sont bien différentes les unes des autres et nous allons en donner la description. Mais tout d'abord disons quelques mots de la technique que nous avons employée. Nous nous sommes servis de différents fixateurs, tels que le liquide de Zenker, le sublimé acétique, le liquide de Flemming, mais nous avons fini par nous en tenir au formol acéto-picrique suivant la formule de Bouin. Des colorations diverses que nous avons employées nous n'avons retenu que celle que Joris indique dans son étude anatomique de l'hypophyse et qui permet de se rendre facilement compte de l'état d'activité de la glande.

Nous l'avons exposée précédemment. Par cette méthode on trouve comme premier stade des cellules dont le protoplasme, coloré en jaune, est homogène ou très finement granuleux. Comme second stade on trouve des éléments dont le protoplasme est rempli de granulations fortement colorées en rouge vif, comme troisième stade des cellules un peu fripées, non plus turgescentes mais affaissées et dont le protoplasme contient encore quelques granulations rouges. Enfin un dernier stade ou la cellule est petite et chromatophobe.

Nous pouvons diviser en trois groupes les lésions que nous avons obtenues par l'injection de notre sérum :

1° Chien mort dix jours après l'injection. Presque toutes les cellules sont au premier stade précédemment décrit. Le protoplasme homogène ou très finement granuleux est coloré en jaune. On trouve à peine quelques cellules qui présentent de rares granulations colorées en rouge. L'aspect général de la glande est très bien conservé.

2° Chien mort assez longtemps après l'injection (au moins six semaines). Les cellules granuleuses, de quelque nature qu'elles soient, ont complètement disparu. Toutes les cellules, très petites et chromophobes, sont tassées les unes contre les autres. On ne relève pas trace d'activité fonctionnelle.

3° Chien mort longtemps après les injections (plusieurs mois). Dans ce cas, non seulement on ne retrouve plus d'activité cellulaire, mais on ne retrouve même plus la structure de la glande. Les limites cellulaires ont généralement disparu. Les noyaux nagent dans un milieu homogène. Plusieurs d'entre eux sont frappés de dégénérescence. Certains ont un aspect boudiné. D'autres ont subi la dégénérescence fragmentaire. La glande présente des lésions nécrotiques très graves. Par endroit on trouve un amas considérable de substance homogène qui contient des globules du sang. Cette matière forme dans la partie glandulaire un véritable lac qui semble avoir détruit le parenchyme; sur les bords on trouve des noyaux isolés et nécrosés qui nagent dans cette substance. Il est légitime d'admettre que cet aspect est celui d'un tissu incapable de toute fonction.

On le voit, notre sérum a une action manifeste sur la glande pituitaire. Cette action aboutit à la suppression de la fonction et secondairement à sa destruction.

Cette constatation emporte notre dernière hésitation et nous devons bien admettre que nous avons déterminé une insuffisance hypophysaire par l'injection de notre sérum. Nous pouvons réellement l'appeler sérum hypophysotoxique.

D'autre part, nous avons vu quel tableau morbide nos animaux ont toujours présenté. On sait que le sérum simple de cobaye, injecté à des chiens, ne produit aucune manifestation. Mais il suffit de vacciner ces animaux au moyen de glande thyroïde pour voir apparaître par l'injection de leur sérum tous les signes de l'hypothyroïdisme chez le chien. *A priori* on pouvait espérer de déterminer par un procédé analogue les phénomènes de l'insuffisance hypophysaire. La constance des symptômes observés, les lésions déterminées dans l'hypophyse de nos chiens nous permettent de conclure que l'expérience a réalisé notre espoir.

L'insuffisance hypophysaire n'avait pas été décrite ; il était impossible de donner ce nom aux observations rapportées par les auteurs qui avaient pratiqué des hypophysectomies. Cependant, le fait qu'on a toujours rencontré parmi les symptômes décrits chez les chiens survivant à l'opération, ceux-là mêmes que nous avons reconnus chez nos animaux, ajoute une nouvelle preuve à notre démonstration.

Le sérum hypophysotoxique apparaît donc comme la méthode de choix pour l'étude de l'insuffisance hypophysaire.

Nos expériences apportent peut-être aussi une nouvelle manière d'expliquer le mode d'action des sérums cytolytiques. On serait tenté d'admettre que ces sérums doivent avoir une action directe sur la vie même de la cellule. C'est ce qui se passe pour le sérum spermotoxique, par exemple. Dans ce cas, les mouvements des spermatozoïdes sont arrêtés et ne reparaissent plus. Dans le cas du sérum contre les cellules ciliées, l'action est à peu près la même. Dans les sérums destinés à détruire des éléments glandulaires, il est beaucoup plus difficile d'étudier le moment précis où survient la mort de la cellule.

Nous nous en tiendrons à la glande thyroïde et à l'hypophyse pour éviter autant que possible d'embarrasser la discussion. Rappelons donc d'abord ce qui se passe dans la glande thyroïde. D'après les constatations de Demoor et Van Lint, constatations que nous avons pu refaire nous-même grâce à l'obligeance des auteurs qui ont bien voulu nous permettre d'examiner leurs préparations, les troubles observés cliniquement ne sont pas toujours en rapport avec les lésions *apparentes* de la glande. En examinant de très près le travail et les préparations de Demoor et Van Lint, nous avons vu que les glandes thyroïdes de certains animaux qui étaient morts avec les signes les mieux caractérisés de l'athyroïdisme ne présentaient que des lésions apparemment insignifiantes. Dans d'autres cas, au contraire, les lésions étaient tellement prononcées que l'on se trouvait dans l'impossibilité absolue de retrouver la moindre trace de la structure thyroïdienne. N'envisageons pour le moment que le premier cas. On sait qu'il suffit de laisser un petit fragment de glande en place au cours d'une thyroïdectomie pour éviter tous les signes habituellement consécutifs à cette opération. On doit donc admettre que la partie de la glande qui, d'après les préparations, est demeurée normale dans les expériences de Demoor et Van Lint, était amplement suffisante pour empêcher les signes de l'insuffisance thyroïdienne. Dans une expérience personnelle, nous avions injecté du sérum antithyroïdien et nous avions attendu que les symptômes d'hypothyroïdisme fussent suffisants pour qu'un observateur non préparé les crût consécutifs à une thyroïdectomie. A ce moment, l'animal

ayant été sacrifié, nous avons trouvé une glande absolument normale.

Une constatation ressort nettement de tous ces faits. C'est que l'on ne peut pas établir de rapport entre l'intensité des symptômes cliniques et la gravité apparente des lésions de l'organe. Il semblerait qu'il faille une survie assez longue pour que les lésions soient profondes.

Nous l'avons vu, l'action de notre sérum hypophysotoxique a déterminé des phénomènes analogues dans l'hypophyse.

Dans ce cas aussi, ce n'est qu'après une survie assez longue que les lésions sont considérables. Il est impossible d'admettre, devant les faits que nous avons exposé, que c'est la mort de la cellule qui détermine les phénomènes de l'insuffisance glandulaire.

Il faut donc bien chercher une autre explication. Evidemment, nous tombons dans le domaine de la théorie et nous ne pouvons pas encore bien comprendre le mécanisme intime de l'entrave apportée à l'acte sécrétoire. Cependant, on pourrait, croyons-nous, le concevoir de la façon suivante. Le sérum neutralise la sécrétion glandulaire au fur et à mesure qu'elle est produite. Mais comme l'organisme a besoin de cette sécrétion, la glande sollicitée de la produire est en suractivité, sa sécrétion se fait mal, ne fournit qu'un produit imparfait et secondairement la glande, obligée de faire un travail intensif, rendu inutile par l'action du sérum, finit par dégénérer et par se nécroser. Le dernier stade serait l'envahissement par le tissu conjonctif et la nécrose, comme Demoor et Van Lint l'ont vu se produire de façon frappante, dans certain cas et comme nous l'avons nous-même observé.

Quelle que soit la valeur de cette hypothèse, nos expériences ont nettement établi certains faits que nous tenons à résumer à la fin de ce chapitre.

1° Le sérum que nous avons préparé agit d'une façon spécifique sur l'hypophyse ainsi que le démontrent les examens histologiques.

2° Son injection à des chiens détermine un ensemble de symptômes morbides revêtant une allure constante et caractéristique.

3° La constance de ces phénomènes morbides, leur analogie avec ceux qu'ont observés certains auteurs qui ont pratiqué des hypophysectomies, la constatation chez tous les animaux autopsiés de lésions nettes de l'hypophyse nous permettent de croire que nous avons déterminé une véritable cachexia hypophysipriva.

TROISIÈME PARTIE

Pathologie de l'Hypophyse

L'ACROMÉGALIE

Il est bien difficile de faire une comparaison rigoureuse entre les symptômes que présente un animal réagissant à une cause déterminée et ceux que présente l'homme dans les mêmes circonstances. Les maladies que l'on parvient à déterminer expérimentalement, chez le chien, par exemple, ne présentent généralement que de grossières ressemblances avec les affections analogues chez l'homme. Cependant, la pathologie comparée permet souvent des remarques intéressantes. S'il est un domaine dans lequel il serait utile d'avoir quelques renseignements, c'est bien dans celui de l'insuffisance de l'hypophyse. Il est évident que les troubles de la sécrétion hypophysaire doivent produire chez l'homme des signes morbides aussi graves que ceux que nous avons pu provoquer chez le chien.

En 1886, Pierre Marie décrivit une affection bizarre qui décelait des troubles extraordinaires dans le trophisme de l'individu. Il s'agissait d'une hypertrophie singulière, non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques à qui l'auteur donnait le nom d'acromégalie.

Dès l'apparition de cette description, on vit surgir une quantité innombrable de travaux relatant des observations d'acromé-

galiques, pas toujours bien certains. Grâce à des recherches cliniques très bien faites, nous connaissons maintenant l'évolution de cette maladie, sans cependant être fixés sur sa pathogénie.

Nous savons que l'acromégalie se développe généralement de 20 à 40 ans et, dans la moitié des cas, entre 20 et 30 ans. Cependant, elle peut être beaucoup plus précoce et Moncorvo en a décrit un cas chez un enfant de 14 mois.

Les malades ne s'aperçoivent d'habitude de l'affection que quand elle est déjà avancée. Leur attention est alors attirée par la déformation de leurs traits. Le crâne est généralement agrandi. Les arcades sourcilières sont saillantes comme celles des anthropoïdes. Le maxillaire inférieur est fortement hypertrophié, surtout dans sa partie alvéolo-dentaire. Les parties molles elles-mêmes subissent des modifications importantes. Le nez et les oreilles sont épaissis, les lèvres sont hypertrophiées, particulièrement la lèvre inférieure. La langue est parfois tellement volumineuse qu'elle sort de la bouche.

Dans certains cas il existe une exophtalmie manifeste et l'appareil de la vision est le siège de troubles variés.

Les clavicules et les côtes sont déformées et, d'autre part, le poids de la tête, l'entraînant en avant, détermine des courbures vicieuses de la colonne vertébrale. Le torse, dans les cas bien typiques, présente la déformation si caractéristique qui fait ressembler le malade à un polichinelle à double bosse.

Le corps thyroïde a généralement un développement considérable.

Les mains et les pieds deviennent énormes. Ces déformations portent sur le squelette et sur les parties molles. Le calcaneum, notamment, présente souvent un agrandissement remarquable.

Comme symptômes subjectifs, on note une augmentation de l'appétit et une soif vive. Parfois le malade est mélancolique, de caractère bizarre.

Souvent les phénomènes se compliquent des signes d'une tumeur cérébrale.

La maladie a toujours une issue fatale, mais qui peut tarder de nombreuses années. Il n'est pas rare de voir des rémissions qui peuvent être d'assez longue durée.

Sternberg distingue trois formes d'acromégalie de durées différentes. La première forme est bénigne et peut durer cinquante

ans. La seconde forme est la plus habituelle et dure de huit à trente ans. Enfin, la troisième forme est maligne. Elle dure de trois à quatre ans et, dans ce cas, l'autopsie révèle toujours une tumeur de l'hypophyse.

Et nous en arrivons ainsi au point le plus controversé de l'histoire de l'acromégalie.

Avant de discuter les hypothèses qui ont été faites pour expliquer la production de l'acromégalie, il est utile de faire un bref exposé des faits se rapportant aux altérations de la glande pituitaire dans cette maladie.

La plupart des auteurs ont constaté que l'hypophyse était le siège d'une tumeur qui en détruisait complètement le parenchyme. Les formes des tumeurs sont aussi variées que possible. On y a trouvé des carcinomes, des sarcomes de toutes espèces, angiosarcomes, lymphosarcomes, etc., des adénomes, des gliomes. Dans de nombreux cas aussi on trouvait simplement des processus de dégénérescence glandulaire.

Certains auteurs, beaucoup plus rares, ont trouvé des cas d'acromégalie sans lésion de la glande.

Enfin, on a découvert assez souvent à l'autopsie des cas de lésions graves de l'hypophyse, sans que cependant l'individu ait présenté de symptômes acromégaliques.

Quelles conclusions les auteurs ont-ils essayé de tirer de ces faits? Certains auteurs, rejetant les lésions de l'hypophyse parmi les considérations secondaires, admirent que l'acromégalie doit être considérée comme consécutive à un trouble trophique d'origine nerveuse. Recklinghausen et Dallemagne, notamment, se rallièrent à cet avis. Dallemagne, en 1895, pensait qu'on pourrait peut-être attribuer la cause du mal aux centres trophiques épars dans toute la moelle et constituant une espèce de métamérisme nutritif. L'équibre de ces centres, une fois rompu ou désordonné, il se produirait des anomalies de nutrition avec production de toxines diverses. L'hypophyse serait comme un émonctoire dans lequel les toxines, en s'éliminant, produiraient des lésions secondaires.

On trouve de bien graves objections à ce système et l'on peut difficilement admettre le rôle attribué à l'hypophyse. Généralement les lésions trouvées dans cet organe sont des tumeurs malignes. On conçoit difficilement que ces tumeurs puissent

être produites par des excitations provenant du fait de l'élimination des toxines. Le rein qui est l'émonctoire par excellence est souvent atteint de dégénérescences causées par des toxines qui y passent. Mais si les néphrites ainsi produites sont très fréquentes, les cancers y sont rares. Comment concevoir que si souvent on trouve, en même temps que l'acromégalie se développe, les signes manifestes d'une volumineuse tumeur cérébrale.

Nous ne concevons pas davantage que l'on puisse rattacher l'acromégalie aux ganglions sympathiques dans lesquels on a trouvé, chez des acromégaliques vieux, des lésions qui sont, en somme, habituelles à la sénilité. Nous ne nous arrêterons pas plus à la théorie de Klebs, qui rattache l'acromégalie au thymus, ni à celle de Freund, qui en fait la conséquence d'une anomalie de la vie génitale.

Nous parlerons davantage des différentes théories qui rattachent la cause de l'acromégalie à l'hypophyse.

On peut diviser ces différentes théories en deux groupes. D'après le premier groupe, l'acromégalie serait due à une exagération de la fonction hypophysaire. L'accumulation des produits de sécrétion déterminerait une suractivité de croissance et une hyperplasie osseuse.

Secondairement, la glande épuisée dégénérerait et l'organisme tomberait dans la cachexie. Le principal protagoniste de cette théorie est Tamburini.

D'après la seconde théorie, l'acromégalie serait une dystrophie due à l'insuffisance hypophysaire comme le myxœdème est dû à l'insuffisance thyroïdienne.

La théorie de Tamburini ne nous paraît guère reposer que sur une hypothèse. Sans doute, nous constatons bien la dégénérescence de la glande pituitaire. Mais cette dégénérescence est-elle bien secondaire? Nous ferons à cette théorie la même objection qu'à celle de Dallemagne. Pourquoi veut-on que la suractivité glandulaire soit suivie de dégénérescence néoplasique?

Et d'autre part, où a-t-on vu des autopsies dans lesquelles le premier stade admis par Tamburini était constaté! Sans doute, certains auteurs ont, au début de l'histoire de l'acromégalie, cru pouvoir conclure à l'hyperfonction de la glande après constatation de son hypertrophie. Mais souvent cette hypertrophie est due à une tumeur maligne, souvent aussi à un adénome

Rien n'est moins logique que de croire dans ces cas à une hyperfonction de la glande.

Au reste, qu'est-ce qui peut nous autoriser à croire à une hyperfonction de l'hypophyse. Nous avons vu des cas où l'hypophyse, traitée par la méthode de Joris, présentait une immense majorité de cellules à protoplasma finement granuleux et abondant. Mais une étude attentive montrait que, dans ce cas, les granulations colorées à la rubine présentaient un aspect anormal et, s'il paraissait clair que la sécrétion fût troublée, il était bien difficile d'admettre qu'elle était augmentée. La glande travaille davantage mais mal. Rappelons que Guerrini a pu provoquer une hyperfonction avec hyperplasie dans l'hypophyse par l'injection à l'animal en expérience de toxines diverses. L'auteur n'ayant pas vu l'acromégalie survenir dans ce cas, s'empresse de rejeter la théorie de Tamburini.

Si nous en arrivons à la dernière théorie, d'après laquelle l'acromégalie serait due à l'insuffisance hypophysaire, nous voyons que, malgré les nombreuses lacunes qu'elle présente encore, c'est celle qui paraît la plus vraisemblable.

En effet, on n'a jamais pu constater d'hyperfonction bien nette de l'hypophyse à l'autopsie d'acromégalique, tandis que l'insuffisance a été observée généralement. Sternberg a pu dire, dans les cas d'acromégalie maligne à marche rapide : l'hypophyse est toujours le siège de tumeur.

Ce serait une coïncidence étrange que celle d'une maladie si bizarre et si particulière se développant en même temps qu'une tumeur de cet organe encore mal connu. Aussi on ne soutient guère cette théorie de simple coïncidence et on s'attache surtout à démontrer que la lésion est secondaire. Nous avons dit pourquoi nous n'admettons pas cette explication.

Peut-être convient-il de faire ici un parallèle entre l'acromégalie et les phénomènes de l'insuffisance hypophysaire chez le chien.

Répétons encore qu'il est impossible de faire une comparaison rigoureuse entre les deux syndromes. Rappellerons-nous ici les innombrables affections humaines dont la pathogénie est bien connue, et qu'on a vainement essayé de reproduire chez les animaux!

Cependant, l'étude de l'hypothyroïdisme, par exemple, n'a pas été d'un faible secours pour l'éclaircissement des nombreuses maladies de la glande thyroïde chez l'homme.

Evidemment, nous n'avons pas la prétention d'imposer comme définitif le cadre morbide que nous avons tracé de l'insuffisance hypophysaire. Nous avons pu atteindre, sans avoir recours aux traumatismes si violents de l'hypophysectomie, un corps très peu connu. Nous avons démontré que notre méthode a produit des résultats encourageants. Grâce à des investigations ultérieures très approfondies sur les chiens traités par notre sérum, notamment par l'étude des modifications du chimisme de ces animaux, on pourra sans doute compléter la physiologie encore très sommaire de l'hypophyse.

Mais nous pouvons, dès maintenant, essayer de comparer les phénomènes que nous avons observés et ceux de l'acromégalie.

En somme, qu'est-ce que l'acromégalie? C'est une dystrophie, caractérisée par des lésions spéciales des os et des parties molles, des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques déterminant une cachexie et qui aboutit à la mort.

Qu'est-ce que l'insuffisance hypophysaire du chien? C'est une dystrophie caractérisée par une allure spéciale de l'animal, s'accompagnant souvent de lésions osseuses et déterminant une cachexie qui aboutit à la mort.

La différence est considérable. Spécialement pour les affections osseuses, nous sommes loin de pouvoir établir une comparaison rigoureuse et nous n'avons pas pu les différencier du rachitisme. Il semble, du reste, qu'il existe des liens mal définis entre les grandes dystrophies affectant le système osseux, telle que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'acromégalie, le gigantisme, le nanisme, etc

Mais nous pouvons retenir une chose qui est bien nette : c'est que, en déterminant chez un animal une lésion grave de la glande pituitaire, nous produisons chez lui une dystrophie et une cachexie dont le terme final est la mort.

La grande objection que soulève la théorie hypophysaire de l'acromégalie, c'est la difficulté d'admettre que les lésions d'un corps aussi petit et aussi peu considéré, dirions-nous, que le corps pituitaire puisse déterminer des troubles graves dans l'organisme. Si nous démontrons la réalité d'une cachexie grave à terminaison mortelle, d'origine hypophysaire chez le chien, il est beaucoup plus facile de croire que cette cachexie existe aussi chez l'homme. Qu'elle affecte, dans l'espèce humaine,

l'allure particulière de l'acromégalie, cela se conçoit par le fait que des espèces animales différentes réagissent différemment à des causes identiques.

Cependant, il est vraisemblable que tout ne se passe pas aussi simplement. Nous l'avons vu, dans l'immense majorité des cas d'acromégalie, et particulièrement d'acromégalie à forme aiguë, on trouve à l'autopsie une lésion grave de l'hypophyse.

Mais il arriverait dans certains cas qu'on ne trouve pas de lésion. Un examen des faits démontre que cette considération n'a pas grande valeur; beaucoup d'auteurs se sont bornés à faire un examen sommaire de la glande et l'ont considérée comme normale quand ils n'y trouvaient pas une grosse lésion, telle qu'un sarcome ou un épithélioma. D'autres,et ils sont beaucoup plus rares, ont fait un examen histologique de la glande. Nous avons pu démontrer précédemment combien cet examen doit être minutieux dans certains cas. La sécrétion peut être neutralisée, la glande ne fournissant aucun travail utile, et cependant son aspect peut se rapprocher beaucoup de la normale. Il faudrait, dans ce cas, chercher dans l'examen des particularités de structure du protoplasma lui-même le défaut de sécrétion de la glande. Nous nous en sommes rendu compte à propos de l'action de notre sérum, à propos de l'action du sérum antithyroïdien. Nous en citerons un exemple puisé à la pathologie humaine. Dans certains cas la clinique a constaté les signes typiques de l'insuffisance thyroïdienne, et l'on sait combien ils sont caractéristiques. Cependant, l'examen histologique le mieux fait de la glande thyroïde n'a pu déceler l'existence d'une lésion.

Mais on trouve une objection beaucoup plus grave à la théorie hypophysaire de l'acromégalie dans le fait qu'on a vu souvent à l'autopsie des lésions considérables de l'hypophyse sans que le sujet ait jamais présenté de symptômes acromégaliques. Sans doute, certains cas de tumeur maligne à marche très rapide ou d'affection purulente ont pu évoluer et déterminer la mort avant que le syndrome acromégalique ait eu le temps de se produire. Sans doute aussi, dans certains cas, une portion notable de la glande a été épargnée. On sait que, dans des cas analogues, pour la glande thyroïde, par exemple, la partie intacte suffit pour empêcher l'apparition des troubles. C'est aussi ce que l'on constate

par l'étude des rapports du pancréas et de la glycémie, par l'étude d'autres organes encore.

On peut facilement admettre qu'il en est de même pour l'hypophyse. C'est ainsi qu'on pourrait expliquer les cas où la glande était le siège de foyers tuberculeux, d'adénome non complet, de gomme syphilitique, etc.

Cependant, il est très possible qu'il y ait eu des cas où la glande avait subi une lente et complète atrophie comme dans l'acromégalie. Il faudrait admettre, et c'est là peut-être que se trouve la vérité, que l'acromégalie n'est qu'une forme de l'insuffisance hypophysaire. Elle nécessiterait pour se produire d'autres causes accessoires qui auraient une importance considérable. Du reste, on trouve souvent dans l'acromégalie des lésions importantes d'autres organes. Le professeur Rommelaere, parlant d'un acromégalique qui est resté célèbre dans nos hôpitaux et qui a séjourné et est mort dans son service, rappelait que le malade avait présenté des signes cliniques para-acromégaliques intéressants. Ce malade, qu'on avait surnommé Goliath, et dont le professeur Dallemagne parle dans l'étude que nous avons citée, présentait un diabète très accusé et vers la fin de sa vie une leucémie réellement remarquable. Le malade succomba à une pneumonie lobulaire intercurrente. Son hypophyse était le siège d'un sarcome volumineux.

Jusqu'à quel point la glycosurie intervient-elle dans l'acromégalie? Nous n'entreprendrons pas de le démontrer. Nous nous bornerons à rappeler que nous ne l'avons pas observée chez nos chiens en expérience.

Nous ne toucherons pas davantage à la question si complexe des rapports de l'acromégalie et du gigantisme. Launois et Roy, dans une étude très documentée, ont cru pouvoir conclure que le gigantisme doit être considéré comme dépendant de l'hypophyse. Leurs observations sont sans doute très intéressantes et il est vraisemblable que des constatations ultérieures confirmeront leurs conclusions. Mais nous n'avons que des connaissances trop imparfaites sur la physiologie hypophysaire pour résoudre dès maintenant toutes ces questions.

Il est facile de prévoir que la thérapeutique de l'acromégalie doit se ressentir beaucoup de l'indécision qui flotte sur sa pathogénie. Il semble logique d'attendre beaucoup de l'opothérapie

hypophysaire et l'on en a retiré parfois quelque bénéfice. Cyon notamment a obtenu, dans certains cas, les meilleurs résultats de cette médication.

Si l'on n'en a pas retiré tous les avantages qu'on était en droit d'en attendre, peut-être doit-on s'en prendre à la façon dont on a opéré.

Si l'on connaissait mieux la sécrétion interne de l'hypophyse et son mode d'action, peut-être pourrait-on tenter plus judicieusement qu'on ne l'a fait jusqu'à maintenant, d'introduire dans la circulation sanguine un produit se rapprochant autant que possible de la sécrétion naturelle.

Nous ne mentionnerons que pour mémoire les tentatives qu'on a faites d'intervenir chirurgicalement sur l'hypophyse. Schloffer en a donné récemment une description qui n'est encore que théorique.

Enfin, pour terminer ce chapitre, nous formulerons donc les conclusions suivantes :

1º L'acromégalie est liée à un trouble de la fonction hypophysaire ; nous n'avons pas d'observation qui puisse faire révoquer en doute cette notion.

2º Un trouble quelconque de la fonction hypophysaire ne suffit pas pour faire apparaître la maladie de Marie.

3º La comparaison de l'acromégalie avec l'insuffisance hypophysaire du chien permet des rapprochements intéressants, mais ne permet pas encore une identification des deux états.

Il nous reste maintenant à remplir un devoir très agréable. C'est de remercier MM. les professeurs Heger et Demoor qui nous ont fait le meilleur accueil dans leur laboratoire, M. le professeur Brachet et M. le docteur Joris dont les conseils nous ont été très utiles dans l'étude anatomique de l'hypophyse, M. le professeur Kufferath et notre chef de service M le docteur Cocq, qui ont bien voulu nous guider dans l'étude de l'obstétrique, science dans laquelle nous avons puisé le sujet de nos thèses accessoires.

Conclusions générales

I. — ANATOMIE

1° D'accord avec la plupart des auteurs, nous avons remarqué le peu d'épaisseur de la paroi des canalicules sanguins. Nous n'oserions pas affirmer que l'endothélium fait défaut par endroits, mais il est en tous cas tellement réduit que l'on conçoit le passage rapide des produits de sécrétion à travers un tissu aussi mince.

2° Nous nous rallions entièrement à la manière de voir de R. Pirrone, Guerrini, Thaon, Joris, sur l'identité fondamentale de toutes les cellules sécrétantes, chromophiles ou chromophobes de la glande pituitaire; ces vues unitaires nous paraissent justifiées : *a*) par le fait que dans certaines de nos préparations, on ne trouve guère qu'une seule forme de cellules; *b*) par le fait que dans la plupart de nos expériences l'aspect général des cellules change tellement quant au nombre et à la localisation des différents types, qu'il est absolument impossible de faire une classification de formes invariables.

3° Nous avons vu par la méthode de Cajal des fibres nerveuses rares cheminant entre les cellules glandulaires.

II. — PHYSIOLOGIE

A) L'HYPOPHYSE ET LA PRESSION SANGUINE

1° L'hypophyse, considérée dans son entièreté, a une action indiscutable sur la pression sanguine.

2° Cettte action paraît surtout s'exercer de façon importante par le feuillet postérieur du lobe antérieur et être d'ordre glandulaire.

3° L'action du lobe postérieur n'est pas suffisamment établie.

B) L'HYPOPHYSE ET LES INTOXICATIONS

1° L'hypophyse ne joue pas le rôle d'organe suppléant à la fonction thyroïdienne.

2° Le rôle antitoxique de l'hypophyse n'est pas bien établi, bien que l'hypophyse réagisse vivement à la plupart des poisons.

C) L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

1° Le sérum que nous avons préparé agit d'une façon spécifique sur l'hypophyse ainsi que le démontrent les examens histologiques.

2° Son injection à des chiens détermine un ensemble de symptômes morbides revêtant une allure constante et caractéristique.

3° La constance de ces phénomènes morbides, leur analogie avec ceux qu'ont observés certains auteurs qui ont pratiqué des hypophysectomies, la constatation chez tous les animaux autopsiés de lésions nettes de l'hypophyse nous permettent de croire que nous avons déterminé une véritable *cachexia hypophysipriva*.

III. — PATHOLOGIE

1° L'acromégalie est liée à un trouble de la fonction hypophysaire; nous n'avons pas d'observation qui puisse faire révoquer en doute cette notion.

2° Un trouble quelconque de la fonction hypophysaire ne suffit pas pour faire apparaitre la maladie de Marie.

3° La comparaison de l'acromégalie avec l'insuffisance hypophysaire du chien permet des rapprochements intéressants, mais ne permet pas encore une identification des deux états.

BIBLIOGRAPHIE

ABUNDO (D'). — *Manicomio moderno*. XII, 1896.
ACHARD et LOEPER. — *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1900, 4.
ADLER. — Ein fall von Akromegalie. *New-York med. Monatschrift*, mai 1889.
AGOSTINI. — *Rivista di patologia nervosa e mentale*. Vol. IV, 1895.
ALBHORN. — *Zeitschrift für Wissensch. Zool.* Bd. XXXIX, 1889.
ALQUIER. — Sur les modifications de l'hypophyse. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 mai 1907.
ANDERS and CATTEL. — *Journal of nerv. and ment. diseases*. XVII, 1, 1892.
ANDERSON. — *Brain*. IX, p. 385, 1886.
ANDRIESSEN. — The morphological origin and evolution of the pituitary body. *Brit. med. Journ.*, 1894.
ANDRY. — *Lyon médical*. LIX, 38, 1886.
APPLEYARD — Acromégalie. *Brit. med. Journ.*, 1891
APPLEYARD. — *Lancet*, 1892.
ARNOLD. — *Virchow's Archiv*. LXII, 2, 1873, et CXXXV, 1, 1894.
ARNOLD. — Akromegalie, Pachiatrie oder Osteitis ? Ein anatomischer Bericht über den Fall Hagner. *Ziegler's Beiträge*. X, 1891, S. 1.
ASMUS. — *Schlesische Gesellschaft für Vaterl. Cultur*, 4 nov. 1892.
ASMUS. — Ein neuer Fall von Akromegalie mit temporaler Hemianopsie, *Gräfe's Arch. für Ophtalmologie*, 1893.

BABINSKI. — *Revue neurologique*, 15 juin 1900.
BAGGIO. — *Riv. veneta di sc. mediche*, 1903, fasc. 3 à 5.
BAILEY. — Report of a case of Akromegaly with Reference to the lesions in the Hypophysis Cerebri, etc... *Studies from the Department of Pathology of Columbia University College of Physicians and Surgeons, New-York*, 1898-1899.
BALLET et LAIGNEL-LAVASTINE. — *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, nº 2, 1901.

BALZER. — Présentation d'un cas d'acromégalie. *Bull. et mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux*, Paris, 1892.

BAMBERGER. — Ueber die Knockenveränderungen der Lungen und Hertkrankeiten. *Zeitschr. für Klin. Méd.* XVIII, 1890.

BARBACCI. — *Lo sperimentale*, 1891, p. 364.

BARD. — Un cas d'acromégalie. *Lyon médical*, 1892.

BARKLAY and CLAIR SYMMERS. — A case of acromegaly. *Brit. med. Jour* , 1892

BARRS. — Case of acromegaly. *Lancet*, London, 1892.

BARTHELS. — Ueber Plattenepithelgeschwülste der Hypophysengegend. *Zeitsch. für Augenheilkunde*, nov. 1906, pp. 407 et 530.

BAYER. — LXVI. Versammlung der deutsch. Naturf. und Aertze. Wien, 1894.

BAYON. — Hypophysis, Epiphysis und Peripher Nerven bei einem Fall von Kretinismus. *Neurol. Centralbl.*, 1905, n° 4.

BEADDLES CECIL. — *British medical Journal*, 1896.

BECK. — *Zeitschrift für Heilkunde*. IV, 1883.

BECK. — *Zeitschrift für Ophtalmologie*. IV, 1884.

BECKER. — Wandversammlung der Südwestdeutschen Neurologen und Irrenärtze, 1894. *Neurol. Centralblatt*, 1894, p. 505.

BENDA. — Ueber den normalen Bau und einige pathologischen Veränderungen des menschlichen Hypophysis cerebri. *Verhand. der Physiol. Gesellsch. zù Berlin*, 1899-1900.

BENDA. — Beiträge zur normalen und patholog. Histologie des menschlichen Hypophysis cerebri. *Arch. f. Anat. und Phys.*, 1900.

BENDA. — *Neurolog. Centralbl.*, 1901, p. 140.

BENDA. — *Neurolog. Centralbl.*, 1902, p. 223.

BENSON. — Case of acromegaly with ocular complications. *Brit. med Journ.* Vol. II, 1895.

BERGER. — Ein Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Abductionsbefunde. *Zeitschr. f. Klin. Med.* LIV, 1904.

BERKLEY. — A case of acromegaly in a negress. *Johns Hopk. Hosp. Rep. Baltimore*, 1891.

BERKLEY. — The finar Anatomy of the infundibular region. *Brain*, 1894.

BERKLEY. — *Anatom. Anzeiger*, 1894.

BERKLEY. — The nerv. elements of the pituitary gland. *John Hopk. Hosp Rep.*, 1894.

BERTRAND. — Observation d'acromégalie. *Revue de Médecine*. Tome II, 1895 .

BETTENCOURT-RODRIGUEZ. — Un caso d'acromeg. *Jour. soc. med. Lisbonne*, 1890.

BICKFORD. — *Anat. Anzeiger*, 1895.

BIEDE und MAX REINER. — *Arch. für Gesammte Physiol.* LXXIII.

BIGNAMI. — Una osservazione di acromeg. *Boll. della soc. Lancisiana Roma*, 1891.

BINDO DE VECCHI E BOLOGNESI. — L'ipofisi e il processo tubercolore. *Soc. med. chirurg. di Bologna*. LXXVI, 1905.

BLEITHREN. — Ein Fall von Akromegalie. (Zerstörùng der Hypophysis durch Blutung) *Münchener. med. Wochenschr.*, 1905, n° 43.

Blocq. — De l'acromégalie. *Gaz. hebdomad.* 1894, n° 2.
Blumreich und Jacoby. — *Berlin. Blin, Wochenschr.*, 1896, p. 327.
Bockenek. — *Bulletin de l'Académie des Sciences Cracovie*, 1899-1902.
Boeke. — *Anat. Anzeiger.* B. XX. 1902.
Boettinger. — *München. med. Wochenschr.* XLVI, 51, 1899.
Boinet. — *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie*, 1895.
Bollinger. — Aertzlicher Verein, München. *Münch. med. Wochenschr.*, 1893, p. 391.
Boltz. — Ein Fall von Akrom. mit Sections Befund. *Hamburger Staatskranken Amst.* III, p. 250, 1894.
Bonardi. — Un caso di acromegalia. *Arch. ital. de clinique médicale*, 1893.
Bordet. — Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898-1899-1900.
Bonsdorf und Homen. — *Neurol. Centralbl*, XII, p. 391, 1893.
Booth. — *Journ. of nerv. and mental. disease*, 1893, p. 391.
Bourneville et Regnault. — L'acromégalie. *Bulletin de la Soc. anatom. de Paris*, 1896.
Bowby. — *Transactions oj the Pathological Society*, XXXVI, 35, 1885.
Bregman. — Zur Klinik der Akromegalie. *Deutscher Zeitschr. f. Nervenheilkunde.* Bd 17, 1900.
Breitner. — *Virchow 's Archiv.* XCIII, 1883.
Breton et Michaut. — *Gazette des Hôpitaux.* LXXIII, 142, 1900.
Brigidi. — Studii anatomo-patologici sopra un uomo stranamente deforme per cronica infirmita. *Soc. medico-fisica fiorentina*, 26 août 1877.
Brissaud. — Un cas d'acromégalie. *Revue neurologique* I, 3-4, 1893.
Brissaud et Meige. — Gigantisme et acromégalie. *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 25 janvier 1895, p. 49.
Brissaud et Meige. — Deux cas de gigantisme suivi d'acromégalie. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1897, p. 374.
Broardbent. — A case of acromegaly. *The Lancet.* Vol. I, 1896.
Broca. — Un squelette d'acromégalique. *Arch. génér. de méd.*, déc. 1888.
Bromwvell. — Acromegaly in a Giantness. *Brit. med. Journal*, 1894, p. 21.
Brooks. — A case of acromegaly with autopsy. *New-York med. Journal.* LXV, 13, 1897.
Brown. — Acromegaly. *Brit. med. Jonrnal.* Vol. 1, 1892, p. 862.
Brown-Sequard. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1893.
Bruns. — Akromegalie. *Neurol. Centralbl.*, 1895, p. 520.
Bruzzi. — Un Caso d'acromeg. *Gazz. di Osped.* Milano, 1892.
Buhecker. — Ein Beitrag zur Pathol. und Phys. der Hypophysis der Hypophysis Cerebri (Strasburg, 1893).
Bullar. — Acromegaly. *The Med. und Surg. Reporter*, 1895, 27 avril, p. 591.
Buday und Lasco. — *Deutsch. Archiv für Klin. Medicin.*, 1898, p. 385.
Burr and Riesmann. — *Journ. of Nervous and mental diseases*, 1899, p. 21.
Bury. — *Acromegaly.* Lancet, 1891.
Buzzer. — Ein Fall van Akromegalie. *Aertzl. Rundschau.* Munchen, 1892.

CAGNETTO. — *Riv. Speriment. di Freniatria.* Fasc. 2-3.

CAGNETTO. — Les rapports anatomiques entre l'acromégalie et les tumeurs de l'Hypophyse. 2me réunion de la Soc. italienne de Pathologie et *Arch. f. Path. Anat. und Phys.* CLXXVI, 1904.

CAGNETTO. — *Virchow's Arch.* CLXXVI, p. 115, 1904.

CAGNETTO. — Osservationi anatomo-patholog. sull' atrofia dell' ipofisi *Atti del R. Istitut. Venet. di Science. Lett e Arti,* 1905.

CAJAL. — *Annales de la Soc. espan. de historia natur.*, VII, 1894.

CAMPBELL. — Acromegaly. *Brit. med. Journ.*, 1895, p. 81.

CARRIÈRE. — Structure et fonctions du corps pituitaire. *Arch. clin. de Bordeaux.* II, p. 589, 1893.

CARBONE. — Adénome de l'hypophyse sans manifestations acromégaliques. *Gazette médicale italienne* 1903.

CARR WHITE. — Acromegaly. *Edinb. med. Journ.* 1889.

CASELLI. — Sui rapporti funzionali della glandula pituitaria coll' apparecchio tiroparatiroïdes. *Riv. sperim. di freniatria.* Vol. XXVI, p. 468.

CASELLI. — Studii anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della glandula pituitaria. *Reggio Emilia. Tip.* Calderini, 1900.

CASELLI. — Influenza della funzione dell' ipofis. sullo sviluppo dell' organ. *Riv. speriment. di fieniatria,* 1900, XXVI.

CATON. — Acromegaly *Brit. med. Journ.*, 1895, p. 307.

CATON and PAUL. — *Brit med. Journ.*, 1893.

CENAS. — Sur un cas d'acromégalie probablement congénital. *Loire médicale,* 1890.

CEPEDA. — *Rivista balear. di sc. med.* 1892.

CERLETTI. — Effetti delle iniezioni del succo d'ipofisi sull' acrescimento somatico. *Rendiconti della R. Accadem. dei Linc. Class. di sc. fis. et natur.*, 15 Luglio e 5 Agost, 1906.

CHAUFFARD. — Acromégalie fruste avec macroglossie. *Soc. méd. des Hôpitaux,* 12 juillet 1895. *La sem. méd.*, 1895, p. 305.

CHIARURGI. — *Monitore Zoolog. ital.*, 1894.

CHRÉTIEN. — Un cas d'ostéo-arthropathie hypertrophiante chez un syphilitique. *Revue de médecine,* 1893.

CHÉRON. — De l'acromégalie. *L'Union médicale,* 1891, nos 3 et 4.

CHURCH. — Acromegaly with the clinical report of a case. *New-York medic. record,* 1893, p. 545.

CHVOSTECK. — Wiener Klin. *Wochensch.* XII, 1899.

CLAIR SYMMERS. — A case of acromegaly. *Brit. med. Journ.*, 1892.

CLAPAREDE. — *Archives de psychologie.* T. IV, 1905.

CLAUDE. — Syndrome d'hyperfonctionnement des glandes vasculaires sanguines chez les acromégaliques. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie.* LIX, 28 oct. 1905.

CLAUS et VANDER STRICHT. — Contribution à l'Etude anatomique et clinique de l'acromégalie. *Ann. et Bull. de la Soc. méd. de Gand,* 1893.

CLAUS. — Un cas d'acromégalie. *Soc. médicale de Gand.* LXIX, p. 281, 1890.

CLEGHORN. — *Amer. Journ. of Physiol.* Vol. II, 1899.

COLLINA. — Recherches sur l'origine et considérations sur la signification de la glande pituitaire. *Arch. italiennes de Biol.* XXXII, 1899.

COLLINA. — Sulla minuta struttura della glandola pituitaria allo stato normale e patologico. *Riv. di patol. ment. e nervos*, 1903.

COLLINS. — Acromegaly. *Journal of nervous and mental diseases*, 1892, nos 1 et 2.

COMINI. — *Contributo allo studio clin. et anat. patholog. dell' acromegalia.*

COMTE. — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine. *Thèse de Lausanne*, 1898.

COMTE. — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. *Ziegler's Beiträge.* XXIII, 1898.

COULON. — Ueber Thyroïdea und Hypophysis der Cretinen. *Virchow's Archiv.* CXLVII, p. 53, 1897.

CREGO. — *Medical Ricord*, 1894, p. 215.

CUNNINGHAM. — The Skeletton of the irish Giant Cornelius Magrath. *Transactions of the Royal irish Academy*, 26 janvier 1891. Vol. XXIX, p. 553.

CYON (ELIAS VON). — Die Verrichtungen der Hypophyse. *Pfluger's Arch. für Physiol.* Bd LXXI, LXXII, LXXXI.

ÇYON. — Die Physiolog. Herzgifte. *Ibid.* LXXIII, 1902.

CYON. — Einige Wörte ueber die Urtersuchungen von Masay. *Ibid.*, 1904.

CYON (ELIE DE). — Les nerfs du cœur. *Anatomie et Physiologie.* Paris, 1905. Alcan.

DALLEMAGNE. — Trois cas d'acromégalie avec autopsies. *Archives générales de médecine et d'anatomie pathologique.* VII, p. 5, 1895.

DALLES. — A case of acromegaly. *Med. News*, 1892.

DALTON. — *Pathological Society of London.* XLVIII, 1897, et XLIX, 1898.

DANA. — On acromeg. and gigant. with unilateral facial hypertrophy· *Journ. of nerv and ment. diseases*, nov. 1893.

DASTRE. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1883 et 1892.

DAY. — A case of acromegaly. *Bost. med. Journal*, 1893.

DEBIERRE. — Un cas d'acromegalie avec symptômes tabétiques et hémianopsie. *Rev. générale d'Ophtalmologie.* Paris, 1891.

DELAMARE. — Coloration de l'hypophyse par le Triacide d'Ehrlich. *Soc. de Biologie.* LVI, 1904.

DELLA VEDOVA. — Per la funzione dell' ipofisi, 1903. *Bollet. R. Accad. med. di Roma.* Vol. 29.

DELEZENNE et DEUTSCH. — Serum antihépatique. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1900.

DEMOOR et VAN LINT. — Le sérum antithyroïdien et son mode d'action. *Mémoires couronnées et autres mémoires. Académie royale de médecine de Belgique.* XVIII, fasc. 3.

DENTI. — Breve communicazione di un caso d'acromeg. con emianopsia tempor. bilat. *Atti di Assoc. med. lomb.* Milano, 1891 et 1892.

DENTI. — L'acromegalia nei sui rapporti coll' organo di viso. *Annali d'Ophtalmologia.* Vol. XXV, 1896.
DERCUM. — Two cases of acromeg. with remarks on the patholog., etc *Amer. Journ. of nerv. sciences.* CV, 3, 1898.
DETHFELSEN. — Akromegali. *Med. aarsski.* Kjöbenhavn, 1892.
DINKE. — Acromegaly. *Med. Record,* 1896.
DODGSON. — *The Lancet.* Vol. I, 1896.
DOEBBELIN. — Pseudoakromegalie und akromegalie. *Dissertation.* Koenigsberg, 1895.
DOHRN. — Enstehung und Bedeutung der Hypophysis bei den Teleostiern. *Mittheil. d. zool.* Etat zur Neapel, 1882.
DOHRN. — Die Enstehung und Bedeutung der Hypophysis bei Petromyzon Planerii. *Ibid.,* 1882.
DOSTOIEWSKI. — Ueber den Bau der Vorderlappens des Hirnanhanges. *Arch. f. Mikrosk.* Anat. XXVI, 1886.
DRECHSFELD. — Acromegaly. *Brit. med. Journ.,* 1893. Vol. II, et 1894. 1 et 4.
DU-CAZAL. — Un malade atteint d'acromégalie. *Le Progrès Médical.* Tome II, 1891, p. 293.
DUCHESNEAU. — Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie et en particulier d'une forme amyotrophique de cette maladie. *Thèse de Lyon,* 1891.
DUFRANC, LAUNOIS et ROY. — *Société Médicale des Hôpitaux.* Paris, 8 mai 1903.
DYZEN. — A case of acromegaly. *Quarterl. med. Journal.* Scheffield. Vol. II, 1893.

ECKER. — *Handwörterbuch der Physiologie.* Bd IV, p. 161.
EDSALL and MILLER. — *Medical News.* II, 120, 1893.
EISELSBERG. — *Vert. der deut. Gesellschaft für Chirurg.* 1893.
ERB. — Ueber Akromegalie. Heidelberg, 1890.
ERB. — Vorstelling eines neuen Falles von Akromegalie. *Sitzungber. der naturl. med Vereens.* Heidelberg, 1892.
ERB. — *München, med. Wochensch.,* 1894, p. 544.
ERB. — Ueber Akromegalie (Krankaften Riesenwuchsen). *Deutsch. Arch. f. Klin Med.* 1888. T. XLII, fasc. 4, p. 296
ERDHEIM. — Zur normalen und pathologischen Histologie der glandula thyroïdea, parathyroïdea und Hypophysis. *Zieglers's Beiträge.* XXXIII, 1903, H. 1 et 2, f. 158.

FERRAND. — Un nouveau cas d'acromégalie. *Revue Neurologique,* 1901.
FICHERA. — Sur l'hypertrophie de l'hypophyse consécutive à la castration. *Arch. ital. de Biologie.* XLIII, 1905
FICHERA. — Sulla distruzione dell' ipofisi, *Sperimentale,* 1905, p. 739.
FIELD. — Acromegaly and hypertr pulm. osteo-arthropat. *Brit. med. Journ.,* 1893.

FILIPELLO. — *Annali di Freniatria*, vol. XII.
FINZI. — *Bolletino per le scienze mediche*, 1897, VII.
FISCHER. — Casuist. d. akromeg. und Syringom. *Inaug. Dissertat.* Kiel, 1891.
FLEMMING. — A case of acromegaly. *Clin. soc. transactions*, XXIII, 1890.
FLESCH. — Ueber die Hypophysis einiger Säugethiere, *Verhandlungen der 57 Naturfoscher Vereins*. Magdebourg, 1884. Strassburg, 1885.
FOG. — *Cheiromegaly*, Med. Press. London 1891.
FOURNIER. — *Acromegalie et troubles vasculaires*, Paris 1896.
FRANKEL STADELMANN BENDA. — *Deutsch. med. Wochenschr.*, XXVII, 31-33, 1901.
FRASER. — *Glascow medical Journal*, I, p. 212, 1898.
FRATNICH. — Ein Fall von Akromegalie *Allg. Wien. med. Zeitung*, 1892.
FRATNICH. — Weitere Mittheil. über einen Fall von Akromeg. *Ibid.* 1893.
FREUND. — Ueber Akromegalie. *Volksmans Sammlung klin Vorträge*, 1889.
FRIEDMANN und MAAS. — Ueber extirpation der Hypophysis cerebri, *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1900.
FRITSCH und KLEBS. — Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchse. *Klin und path. Anatomie Untersuchungen*. Leipzig, 1884.
FRÖHLICH. — *Wiener Klin. Rundschau*, nos 47 et 48, 1901.
FURNWALL. — *Brit. med. Journal*, nov. 1897.

GADD. — *Finska läkaresalsk*, 1902.
GAGLIO. — Ricerche sperimentali sulle rane intorno alla funzione della ipofisi del cervello *R. Accademia. Messina*, 18 maggio 1900.
GAGLIO. — Recherches sur les fonctions de l'hypophyse du cerveau chez les grenouilles. *Archives ital. de Biologie*, XXXVIII, 1902.
GASTA. — Sulla distruzione della glandola pituitaria e tiroïde 1896. *Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche.*
GAUTHIER. — Un cas d'acromégalie. *Progrès médical*, n° 24, 1890.
GAUTHIER. — Un cas d'acromégalie. Autopsie. *Progrès médical*, 1892.
GAUPP. — Ueberdie Anlage der Hypophysis bei Saurien. *Arch. f. Mikrosk. Anatom.* XLII, H. 3, 1893.
GAUSE. — Ein Fall von Akromegalie. *Berlin. Klinisch Wochenschr.*, 1890.
GEHRARDT. — Ein Fall von Akromegalie. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1890.
GEMELLI. — Contributo alla conoscenza della struttura della ghiandola pituitaria. *Boll. Soc. Med. chir.* Pavia, 1900.
GEMELLI — Sulla struttura e sull'embriologia dell'ipofisi. *Riv. di sc. fis. e natur.* Pavia, 1903.
GEMELLI. — Nuove ricerche sulla anatomia e sulla embriologia dell'ipofisi. *Boll. della Soc. Med. chirurg. di Pavia*, 1903.
GEMELLI. — Nuove ricerche sull'istologia dell'ipofisi dei mammif. *Riv. di Sc. fis. et natur.* Pavia, 1905.
GEMELLI. — Contributo alla fisiolog. dell'ipofisi. *Arch. di Fisiolog.* Firenze, 1905.

GEMELLI. — Contributo allo studio della regione infundibulare. *Riv. di Sc. fis. e natur.* Pavia, 1905.

GEMELLI. — Sur la structure de la région infundibulaire chez les poissons. *Journ. de l'Anatom.* Duval. Paris, janvier 1906.

GEMELLI. — Ulter. osservaz. sulla struttura dell'ipof. *Anatom. Anzeiger,* 30 juin 1906.

GEMELLI. — Su l'ipofisi delle marmotte durante il letargo e durante la stagione estiva. *Rendicanti Ist lomb. Sc. e lett.* Milano 8 marzo 1906.

GENTÈS. — Note sur la structure du lobe nerveux de l'hypophyse. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.,* 1903.

GENTÈS. — Structure du feuillet juxta-nerveux de la portion glandulaire de l'hypophyse *Soc. de Biologie,* 1903.

GENTÈS. — Terminaisons nerveuses dans le feuillet juxta-nerveux de la portion glandulaire de l'hypophyse. *Soc. de Biol.,* 1903.

GIORDANO. — *Compend. di Chirurgia operat. italiana.* Torino, 1898.

GILBERT BALLET et LAVASTINE. — *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière,* 1905, n° 2.

GLEY. — *Comptes rendus de la Soc. de Biologie,* 19 décembre 1891.

GLEY. — Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde. *Arch. de Phys.,* 1892, p. 311.

GODLEE. — A case of acromegalie. *Brit med. Journal,* 1888.

GOLDSCHMITH. — *The Lancet,* vol. I, 1896, p 993.

GOLGI. — *Cinquantenaire de la Soc. de Biol.,* Paris, 1899.

GONZALES CEPEDA. — Istoria duen acromegalico. *Rev. balear. de scienz. mediche,* 1892.

GORDON BROWIN. — Acromegalie. *Brit. med. Journ.,* 1892.

GORYATCHEFF. — Zur frage der akromegalie. *Chirurgistsch lepopiss,* vol. I, 1892.

GOURAUD. — Un cas d'acromegalie. *Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux,* Paris, 1889.

GRAHAM — Two cases of Acromegalie. *Med. News,* 1890.

GRIFFITH. — *Brit. med. Journal,* 1895, II.

GROCCO. — Di un caso d'acromeg. *Riv. general. italian.* Pise, 1891.

GUBIAN. — *Bulletin du dispensaire de Lyon,* 1891.

GUERRI. — Ricerche sui rapporti fra la tasca di Rathke e la tasca di Seesel negli uccelli. *Annali della Fac di Medic. di Perugia,* XII, 1-2, page 10, 1900.

GUERRINI. — Sulla funzione della ipof. *Lo Sperimentale.* Fasc. 5. Anno LVIII, 1904.

GUERRINI. — *Riv. di pathol. nervos. e mentale,* nov. 1904, pp. 513 à 530.

GUERRINI. — Ueber die Function der Hypophyse. *Centralbl. f. Allgem. Path. und path. Anat,* 15 mars 1905

GUERRINI. — *Arch. di Fisiol.* Firenze, 1905.

GUERRINI. — *Arch. italiennes de Biologie,* 10 mai 1905.

GUINON. — L'acromégalie. *Gazette des Hôpitaux,* 1889.

GUINON. — *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière,* 1890.

HADDEN and BALLANCE. — *Clinic. Society's transactions*, 1885 et 1888.
HALLER. — Untersuchungen ueber die Hypophyse und die Infundibular-organe. *Morphol. Jahrbuch*, Bd XXV, 1898.
HANDFORT. — *Brain*. XV, 1892.
HAUSEMANN. — Ueber Akromegalie *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1897
HARE. — A case of acromegalie. *Med. News*. Philadelphie, 1892.
HASCOPEK. — Note sur l'acromegalie *Revue de Médecine*, 1893.
HASCOPEK. — *Wiener Klin. Rundschau*, 1895, p. 257.
HEGER. — Eenige Versuche über die Empfidlichkeit der Gefässe. Vogel, Leipzig.
HEILPORN. — *Journal de Radiologie*. Bruxelles, 1907.
HENLE — Ueber das Gewebe der Nebenniere und des Hypophysis. *Zeitschr. f. rat. Medicin*, 1865.
HENRICH. — Ein fall von begin. der Akromegalie. *Diss. med.* Bonn, 1906.
HENROT. — *Notes de clinique médicale*. Reims, 1877.
HENROT. — *Notes de clinique médicale*. Des lésions anatomiques et de la nature du myxœdème. Reims, 1882.
HENROT. — *Gazette des Hôpitaux*, 1883.
HENSFER. — *Virchow's Archiv*. CX, 1887.
HERDLICKA. — Dimensions of the normal pituitary fossa or sella turcica in the white and the negro races. *Arch. of neurol. and psychopathol.*, 1899.
HERRING. — The action of pituitary extracts on the heart and circulation of the frog. *Journ. of Physiology*. Vol. XXXI, n° P. Nov. 1904.
HERTEL. — Beziehungen der Akromegalie zu Augeneikrank. *Dissert.* Iena, 1895.
HIPPEL. — *Virchow's Archiv*. CXXVI, 1891.
HITSCHMANN. — *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1897, p. 659.
HOFFMANN. — Bemerkungen zu einen Fall von Akromegalie. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1895, n° 24,
HOFMEISTER. — Zur Physiologie der Schildrüse. *Fortschr. der Medicin*, X, 1892.
HOFMEISTER. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Folgen der Schildrüsenverlust. *Beitr. zur Klin. Chirurg.*, XI, 1894.
HOLSCHEVNINKOFF. — Ein Fall von Syringomyelie, etc. *Virchow's Archiv*, Bd CXIX, 1890.
HOLSTI — Ein Fall von Akromegalie. *Zeitschr. für Klin. Med.*, Bd XX, 1892.
HOLSTI. — *Neurol. Centralbl.*, XII, 1893.
HORNSTEIN — Ein Fall von Riesenwuchs. *Virchow's Archiv*, Bd 133, 1893.
HOWELL. — The physiological effects of extracts of the hypophysis cerebri. *The Journal of experiment. med.*, vol III, 1898.
HUCHARD. — Anatomie pathologique, lésions et troubles cardio-vasculaires de l'acromégalie. *Journal des Praticiens*, 1895, t. II.
HUETER. — Hypophysistuberculose bei eine Zwergin. *Arch. für path. Anat und. Phys.* 1905, p. 219-297.
HUNTER. — *Patholog. Society*, XLIX, 1898.
HUTSCHINSON. — Three cases of acromeg. *Arch. of Surgery*, 1890.

HUTSCHINSON. — A case of acromeg. in a Giantness *American journal of medic. sciences*, 1895, II.
HUTSCHINSON. — *New-York méd. Journal*, LXXIII, 1900.

ISRAËL. — *Virchow's Archiv*. Bd 164, 1901, p. 344.

JOHNSON. — *Zoolog. Anzeiger*, 1899.
JOHNSON. — *Journal of comparative neurology*, VXII, 1902.
JOHNSON and MONRO. — *Glascow's medical Journal*, L 2, 112, 1898.
JORGE. — *Arch. de psichiatria*, vol. XV, 1894.
JORIS. — Contribution à l'étude de l'hypophyse. *Mémoires de l'Acad. de médecine de Belgique*, 1907.
JULIN. — Etude sur l'hypophyse des ascidies et sur les organes qui l'avoisinent. *Bullet. de l'Académ. roy. de Belgique*, 1881.

KAENSCHE. — *Zoolog. Beitr. von Sneider*, Bd II, 1896.
KALIDERO. — Sur l'acromégalie. *Roumanie médicale*, III, 3, 1894.
KAUTHACK. — A case of acromegalie. *Brit. med. Journal*, 1898.
KERR. — *Brit. Medical Journal*, 1890, II.
KERR. — *Lancet*, 1891.
KLEIKAMP. — Ein Fall von Acromegalie. *Dissert*. Greifwald, 1893.
KLIPPEL et VIGOUROUX. — Angiocolite chronique et insuffisance hépatique avec symptômes d'acromégalie. *Presse médicale*, 1903.
KOLLARITS. — Hypophysistumoren ohne Acromegalie. *Zeitschr. für Nervenheilkunde*, Bd 28, 1904.
KÖLLIKER — *Handbuch der Geweb. des Menschen*, Bd II, H. 2, p. 603, 1896.
KRANSHAAR. — Die Entwicklung der Hypophyse und Epiphyse bei Nagetieren. *Zeitschr. f. urss. Zool.*, 1885.
KREIDL und BIEDL. — *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1897.
KUPPFER. — Mittheilungen zur Entwickel. des Kopfes bei Accipenser Sturio. *Sitzungber. O. Gesell. f. Morph und Physiol.* München, Bd VII, p. 117, 1891.
KUPPFER. — Entwickelungsgeschichten des Kopfes. *Ergebnisse der Anat. und Entir.*, Bd II, 1892.
KUPPFER. — *Studien z. Vergleichenden Eutwickel. des Kopfes der Kranioten*, H. I, p. 77, 1893.
KUPPFER. — Entwickelung von Petromyzon Planerii. *Sitzungsb. O. K. bayer. Akadem. Wissens.* München, 1894.
KUPPFER. — Handbuch d. vergl. und experim. Entwich. der Wirb. *Herausg. v. Hertwig.*, Bd II, Iéna, 1903.

LABADIE, LAGRAVE et DEGUY. — *Arch. générales de Médecine*, I, 2, 1899.
LANDRIEUX et WAHL. — Un cas d'acromégalie. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903.
LANGEN. — De Hypophysis cerebri disquisitione microscopica. *Dissert. inaugural.* Bonn, 1864.

LANGEN. — *Zeitschr für Heilshünde,* 1892

LAUNOIS. — Les cellules sidérophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie,* LV, 1903.

LAUNOIS. — Communication à la sixième Réunion des Anatomistes à Toulouse. *Presse Médicale,* n° 33, 1904.

LAUNOIS, LŒPER, ESMONET. — Sécrétion graisseuse de l'hypophyse. *Soc. de Biologie,* 1904.

LAUNOIS et MULON. — Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte *C. R. de la Soc. de Biologie,* LV, 1903

LAUNOIS et MULON. — Etude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation. *Annales de gynécologie et d'obstétrique,* janvier 1904, p. 2.

LAUNOIS et ROY. — Autopsie d'un géant acromégalique et diabétique. Soc. de Neurol. Paris. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière,* mai-juin 1903.

LAUNOIS et ROY. — Etude biologique sur les géants. Paris. Masson, 1904.

LAVIEILLE. — Un nouveau cas d'acromégalie. *Journal de médecine de Bordeaux,* 1894.

LAWRENCE. — *British medical Journal,* 8 avril 1899.

LECHE. — Ueber einige Entwickelungstad der Hyp. Cerebri. (Erinaceus.) *Biolog. Foereninges forhändlingar.,* Bd., I, 1888.

LEONHARDT. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Bedeutung der Schildrüse für das Wachsthum im Organismus. *Virchow's Archiv,* CLLIX, 1897.

LEVI. — De l'acromégalie. *Arch. générales de médecine,* 1896, vol. III.

LEVY. — Verein f. innere Medicin. Berlin. *Berliner klin. Wochenschr.,* 1897, p. 347.

LEWIS (Dean D.). — Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis associated with acromegaly. *Transactions of the Chicago pathological Society,* VI, 1905.

LICHTHEIM. — *Deutsch med. Wochenschr.,* 1893, p. 876.

LIÉGEOIS. — Des glandes vasculaires sanguines. *Thèse de Paris,* 1860.

LINSMAYER. — Ein Fall von Akromegalie. *Wiener klin. Wochenschr.,* VII, 16, 1894.

LITHAUER. — Ein Fall von Akromegalie. *Deutsch. med Wochenschr.,* 1898.

LITTLE — *Brit. med. Journal,* 1895, vol. II, p. 950.

LITTRÉ. — Observations sur la glande pituitaire d'un homme. *Mémoires de l'Académie des Sciences,* année 1707. Paris, 1730.

LIVON. — Sécrétions internes. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie,* 22-29 janvier 1898.

LIVON. — Corps pituitaire et tension sanguine. *Ibid.,* 4 mars 1899.

LIVON. — Notes sur les cellules glandulaires de l'hypophyse du cheval. *Ibid.,* 1906

LODGE. — *British med Journal,* juillet 1900.

LOEPER. — *Archives de médecine expérimentale,* juillet 1904.

LOMBROSO (Cesare) — Caso singolare di macrosomia. *Giornale ital di malat. vener.,* 1868.

LO MONACO et VAN RYNBERG. — Sulla funzione dell'ipofizi cereb. *Rendiconti della R. accademia dei Lincei*, X, 1901.

LONG. — A case of acromeg *Americ Journ. of med sc.*, 1891

LORAND. — Pathogénie du diabète dans l'acromégalie. *Comptes rendus de la Soc de Biol.*, 25 mars 1904

LOTHRINGER. — Untersuchungen auf der Hypophyse einiger Saügethiere und des Menschen *Archiv fur mikr. Anatomie*, XXVIII, 1886.

LOVEGRACE. — *The Lancet*, 1892, p. 91.

LUCIANI — Fisiologia del digiuo. *Publicazione d. r. Instit. sup. Firenze*, 1889

LUNDBORG. — Die Entwickelung der Hypophysis und Saccus vasculosus bei Knochenfischen, 1894. *Zool. Jahrbücher*, Bd VII.

LUSENA — Sulla patogenesi del morbo di Basedow. *Cronaca della clin. med. di Genova*, 1897.

LUSENA. — Fisiopatologia dell'apparecchio tiroparatiroïdeo. Firenze, 1899

LUZET. — De l'acromégalie. *Arch. génér. de médecine.* Paris, 1898.

MACRAQ. — Acromegaly. *Brit. med. Journal*, 1892.

MAIRET et BOSC. — Recherches sur les effets de la glande pituitaire administrée aux animaux et à l'homme sain, et à l'épileptique. *Semaine médicale*, 1896.

MALCOLM. — On the influence of the pituitary gland substanceon metabolism *Journ. of Physiology*, XXX, 1904.

MARENGHI. — Sulla estirpazione delle caps. surren. d'alcuni mammiferi. Rendiconti della 2da reunione della Soc. italiana di patologia. *Lo Sperimentale*. LVII, 1903.

MARIE (PIERRE) — Sur deux cas d'acromégalie *Revue de Médecine*, 1886, p. 298.

MARIE (PIERRE). — L'acromégalie. — *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1888-1889.

MARIE et MARINESCO. — Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie. *Arch. de med. expérimentale et d'anatomie pathol.*, 1891.

MARIE. — Un cas de syringomyélie à forme pseudo-acromégalique. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1894.

MARIE. — Sur deux types de déformation des mains dans l'acromégalie. *Bullet. et mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 1896.

MARINESCO. — De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. *C. R. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1892.

MARINESCO. — Trois cas d'acromégalie traités par les tablettes de corps pituitaire *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1895. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.* Paris, juin 1895.

MARINESCO. — Un cas d'acromégalie avec hémianopsie bitemporale et diabète sucré. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1895

MARINESCO. — Etude des mains d'acromégalique par les Rayons de Röntgen. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1896, p. 615.

MASAY. — Recherches sur le rôle physiologique de l'hypophyse. *Annales de la Société royale des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 1903. T. XII, fasc. 3.

MASAY. — Expériences démontrant l'action d'un sérum hypophysotoxique. (Note préliminaire). *Bulletin de la Soc. royale des Sciences méd. et nat.* Bruxelles, juillet 1906.

MASAY. — L'acromégalie expérimentale. Deuxième note préliminaire. *Bullet. de la Soc. royale des Sciences méd. et nat.*, déc. 1906.

MASSALONGO. — Sull'acromegalia. *Riforma medica*. Napoli, 1891.

MATIGNON. — *Medicina moderna*, 6 nov. 1897.

MEIGE. — *Archives générales de médecine*, oct. 1902.

MENDEL. — Ein Fall von Akromegalie. *Berliner. Klin. Wochensch.*, n° 52, 1905.

MENDEL. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1900, n° 46.

METSCHNIKOFF. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899-1900.

MEVEL. — Contribution à l'étude des troubles oculaires de l'acromégalie. *Thèse de Paris*, 1894.

MEYER. — *Progrès Médical*, 1891.

MIDDLETON. — A maker case of acromegaly. *Glascow med. Journal*, 1894, n° VI.

MIDDLETON. — Female patient affected wit acromegaly. *Glascow med. Journal*, 1895.

MIHALKOWICHS. — Wirbelseite und Hirnanhang. *Arch. f. mikros. Anatomie*, XI, 1874.

MIHALKOWICHS. — Entwickelung der Gehirnanhanges. *Centralbl. für med. Wissentsch.* Bd XI, 1874.

MIHALKOWICHS. — Entwickelung des Gehuns, 4 Aufl. 1877, p. 83.

MINELLI. — *Gazetta medica*, LIV, 31.

MINKOWSKI. — Ueber einen Fall von Akromegalie. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1887.

MODENA. — L'acromegalia. *Riv. Sperimentale di Frematria*, 1903, fasc. III et IV.

MOEBIUS. — Zur Lehre von d. osteo. arthropat. hypertr. pneum. *Münch. med. Wochenschr.*, 1892.

MONCORVO. — Sur un cas d'acromégalie chez un enfant de 14 mois, compliquée de microcéphalie. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, Paris 1892.

MONTEVERDI et TORRACHI. — *Riv. sperim. di Freniatria.* XXIII, 1897.

MORACZEWSKI. — Stoffwechsel bei Akrom. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1901. Bd XLIII.

MORANDI. — Recherches sur l'histologie normale et pathologique de l'hypophyse. *Giorn. r. Accademia med. di Torino*, 1905.

MOTAIS. — *Progrès Médical*, 1891.

MORSELLI. — *Accademia medica di Genova*, 19 juin 1893.

MOSLER. — Ueber d. sog. Akromegalie (Pachyacrie). *Internat. Beitr. Zu Virchow's Fertschr.*, 1891.

MOSLER — Demonstration eines Fallės von Akromegalie. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1890.

MOSSE. — Notes sur deux cas d'acromégalie. *C R. de la Soc. de Biol.*, oct., 1895.

MOSSÉ et DAUNIE. — *Soc. anat. de Paris*, LXX, 16, 1895 Lésions anatomiques dans un cas d'acromégalie.

MÜLLER. — Ueber Entwickelung und Bau der Hypophysis und des Processus Infundibuli. *Zeitschr. f. Naturwiss.*, Bd VI, p. 354, 1870.

MÜLLER. — Twei Tumoren der Hypophysis cerebri. Leipzig, 1893.

MURRAY. — Acromegaly. *Brit. med. Journ.*, 1892.

MURRAY. — *Edinburg med. Journ.*, février 1897.

MURRAY. — Clinical remarks on cases of acromegaly and Osteo-arthropathy.

NARBUT. — Le corps pituitaire et sa fonction dans l'organisme. *Thèse de Saint-Pétersbourg*, 1903.

NEAL and SMITH. — *Lancet*, juillet 1898.

NEUMAYER. — Zur Histologie der menschlichen Hypophysis. *Sitz ungstber. d. München. morph. Phys. Gesellsch.*, 1895

NONNE. — Akromegalie mit symptomen einer nicht systemat. tab., etc. Aerzlichen Verein zu Hamburg. *Neurolog. Centralbl.*, 1895, p. 475.

OCCHIUZZI. — Dell'acromegalia Napoli, 1892.

OESTREICH und SLAURYK. — Riesenwuchs und Zirbeldrüsengeschwulst. *Virchow's Archiv*, Bd 157, p. 475.

OLIVER and SCHAEFFER. — On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular. *Journal of Physiol.*, XVIII, 1895.

ORBILLARD. — Un cas d'ostéo-arthropathie hypertrophique. *Revue de médecine*, 1892.

ORR. — Contribution to the embryology of the lizard. *Journ. of morphology*, 1887.

ORRÙ. — Sullo sviluppo dell'ipofisi. *Internat. Monatschr. f. Anat und Physiol.*, XVII, 10-12, p. 424, 1900.

ORSI. — Caso di acromegalia. *Gaz. med. Comb.* Milano, 1892.

OSBORNE. — A case of acromeg. *Amer. Journ. med. sc.* Philadelphie, 1892.

OSBORNE and VINCENT. — *Journal of Physiology*, XXV, 1899.

OSBORNE and VINCENT. — A contribution to the study of the pituitary Body. *Brit. med. Journ.*, 1900.

PACKARD. — A case of acromeg. *Amer. Journ. of med. Sciences*, 1892, p. 657.

PAGET. — *Lancet*, 1891, vol. I, p. 253.

PAIGNEZ. — *Société anatomique de Paris*, 1899.

PARRAS. — *British medical Journal*, 1895.

PANSINI. — Sull' acromegalia. *Giornale delle scienze mediche*, XX, 1898.

PARDO. — *Annali dell Ist. pediatr. di Roma*, 1901-1902.

PARHON. — Patogenia si tratamentul Acromegaliei. *Revista Stündela medicale*, 1905.

PARONA. — *Rivista critica di clinica medica*, I, 32, 1900.
PARSONS. — Report of a case of acromegaly. *The Journal of nerv. and ment. deseases*, 1894, p. 120.
PÉCHADRE. — Un cas d'acromégalie. *Rev. de médecine*, 1890, p. 175.
PECHKRANZ. — Zur Casuistik der Hypophysistumoren. *Neurol. Centralbl.*, 1899, n° 5.
PEL — Ein Fall von Akromegalie. *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1891
PEL. — Familiares Vorkommen von Akromegalie und Myxœdem. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1905, n° 44.
PEREMESCHO. — *Centralbl f s. med Wissensch.*, 1866, p. 70.
PEREMESCHO. — Ueber den Bau des Hirnanhanges. *Virchow's Archiv.*, XXVIII, 1867.
PERSHING. — *Internat. medical Magazine*. Philadelphie, 1894.
PERSHING. — A case of acromegaly with remarks on the pathol. of the disease, *Journ. of nerv. and ment. diseases*, XXI, 1894.
PETER. — *Archiv. f. mikrosk. Anatomie*, Bd 58, H. 4.
PETRINA. — *Klin. Beitr. Zur Lokalisation der Gehirntumoren* Prag, 1877.
PETTIT. — Sur l'hypophyse du Centroscymnus cœlolepis. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, LXI, 62-64, juillet 1906.
PHILLIPS. — A case of acromegaly. *Pr. med* London, 1892.
PICK. — Ueber das Zusammenvorkommen van Akromegalie und Geistesstörmig. *Prag. med. Wochenschr.*, 1890.
PINEL-MAISONNEUVE. — Présentation d'un acromégalique. *Bullet. et mémoires de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1891.
PINELES. — Ueber die Beziehung der Akromegalie zum Diabetes mellitus. *Allgem. wiener med. Zeitung*, 1897, n° 23.
PIRONE (D.). — Contributo sperimentale allo studio della funzione dell' ipof. *La Revista medica*, XIX, 1903.
PIRONE (R). — Sulla fina struttura e sui fenomeni di secrezione dell' ipofis. *Archiv. di fisiologia*, vol. II, fasc. I, novembre 1904.
PIRONE (R.). — L'hypophyse dans la rage. *Arch. de méd. expérim. et d'anatomie pathologique*, 1906.
PISENTI und VIOLA. — Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypoph und bezüglich der Verhältnisse zwischen Hiranhang und Schildrüse. *Centralblatt f. die medic. Wissensch* , XXVIII, 1890.
PISENTI. — Sulla interpretazione da darsi ad alcune particol. istolog. della gland. pituitaria. *Gazz. d. Osped. e d. Clinica*, XVI, n° 50, 1895.
PITTALUGA. — Contributo alla casuistica dell' acromegalia. *Annal. dell' Istit. psicol. di Roma*, 1902, p. 74.
PONFICK. — *Deutsch. pathol. Gesell.*, 19 sept. 1898 et 17 sept. 1899.
PONFICK. — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, XXXVIII, 1901.
PUTMAN. — Cases of Myxœdema and Acromegalia treated with benef. by sheeps thyroïds. *The amer. journ. of med. Sciences*, 1893, p. 125.
RABL RUCKARDT. — Die gegenseitigen Verhältnisse der Chorda Hypophysis, etc *Morph. Jahb.*, VI, 1880.

RABL RUCKARDT. — Das Gehirn der Rusckenfische und seine Anhangsgebilde. *Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1883.
RAKE. — A case of acromeg. *Brit. med. Journ.*, 1893.
RAMON Y CAJAL. — Alcunes contribuciones al conocimiento de los glanglios del encefalo. *Annales de la Soc. espan. de histor. natur.*, t. VII, 1894.
RANSON. — Notes ou two cases of acromeg. *Brit. med. Journ.*, 8 janv. 1895.
RATH. — Beitag zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypoph. cerebri. *Gräfe's Archiv für Ophtalmologie.* Tome XXXIV, fasc. 4.
RATHKE. — Ueber die Entsehung der Glandula pituitaria. *Arch. f. Anat. u. Physiol. und Wissensch. Medicine*, 1838.
RATHKE. — Nachträgliche Bemerkungen zu dem Aufzatze ueber die Enstehuing der Glandula pituitaria. *Virchow's Archiv.*, 1839.
RATHKE. — Entwickelung der Wirbelthiere. Leipzig, 1861.
RAUZIER. — Un cas d'ostéo-arthropathie hypertroph. *Rev. de méd.*, 1891.
RAVAULT. — Soc. médicale des Hôpitaux, 1900.
RECKLINGHAUSEN. — Ueber die Akromegalie. *Virchow's Archiv.* CXIX, 1890.
REDMOND. — Case of acromegaly. *Pr. royal academy Ireland Dublin*, 1890
REGNAULT. — Sur un squelette d'acromégalique trouvé au Musée de Clamart. *Bull. de la Soc. Anatom. de Paris*, 1896.
REIGHARD. — The development of the hypophysis. *Ann. scient.*, 1901.
REIMAR. — Ein Fall von Amenorrhoe bei Akromegalie. *Diss. Halle*, 1893.
REIMER. — Ueber einen Fall von akromegalie. *Vereinsbl. d. Pfälzer Aertze. Frankenthal*, 1890.
RENAUT. — Note sur les lésions histologiques décrites dans l'acromégalie. *Arch. de med. expérim.*, 1891.
REYMOND. — Société anatomique de Paris, 1893. VII.
RIBBERT. — *Virchow's Archiv.* XC.
RICKMAN I. GODLER. — A case of acromegaly. *Medical Press*, 1888.
RIEDER. — Aerzlicher Verein zü München, 8 février 1893, dans *Münchener med. Wochenschr*, 1893, p. 391.
RIEGEL. — Med. Gesellschaft zu Giessen, dans *Deutsche med. Wochenschr*, 1893, p. 776,
ROGOWITSCH. — Zur Physiologie der Schildrüse. *Centralbl. f. dic. med. Wissent*, 1886.
ROGOWITSCH. — Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. *Arch. de Phys.*, 1886.
ROLLESTONE. — A case of acrom. *Brit. med. J.*, 1890.
ROSENBACH. — Die Auftreibung der Eindphalangen der Fingers. *Centralblatt g. d. Nervenkeilz*, 1890.
ROSENBLATT. — Sur les causes de la mort des animaux thyroïdectomisés. *Arch. des Sc. biologiques de Saint-Pétersbourg*, III, p. 53, 1894.
ROSSI. — Sullo sviluppo della ipofisi e sui rapporti primitivi della Chorda dors. dell' intestino. *Lo Sperimèntale*, 1900.
ROSSI. — *Monitore Zoologico*, 1903

Rossi. — Sulla struttura della ipofisi e sulla existenza di una ghiandola infundibulare nei mammiferi. *Monitore Zoologico*, 1904.
Roxbrugh and Collis. — Notes on a case of Acromegaly. *Brit. med. Journal*, 1896.
Rudisch. — *Mt Sinaï Hospital Report*, II, 15, 1901.
Rutsle. — A case of Acromegaly. *Brit. med. Journal*, 1891.

Sacchi. — L'Acromegalia. *Riv. di sc. med.* Venezia, 1885.
Saint-Remy. — Contribution à l'histologie de l'hypophyse. *Arch. de Biologie*, 1892.
Saint-Remy. — Sur la signification morphologique de la poche pharyngienne de Seesel. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, t. II, p. 10, 1895.
Saint-Remy. — Recherches sur le diverticulum pharyngien de Seesel. *Arch. d'Anatomie microscopique*, I, 1897.
Salbey. — Ein Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus. *Inaug. dissertation*. Erlangen, 1889.
Salis-Cohen. — A case of acromegaly. *Med. News*. Philadelghie, 1892.
Salmon. — L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. *Revue de médecine*, t. XXV, 1905.
Saltzer. — Zur Entwickelung der Hypophysis bei Säugern. *Arch. f. mikr. Anatomie*, 1897.
Sarbo. — *Pest. med. chir. Presse*. Budapest, 1892, vol. XXVIII.
Sarbo. — Akromegalie. *Neurol. Centralbl.*, 1892.
Saundby. — *Brit. medical Journal*, 1887, II.
Scaffidi. — Ueber d. fein. Bau u die Funct. der Hypoph des Menschen. *Arch. f. micros. Anat*, Bd LXIV, 1904.
Schaeffer and Vincent. — The physiological effects of extracts of the pituitary body, 1899. *Journal of Physiology*, vol. 25
Schaeffer and Herring. — The action of pituitary Extracts upon the Kidney. *Proc. R. Soc. London*, vol. 77, 1906.
Schiff. — Hypophysis und thyroïdea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Organismus, 1896. *Wiener Klin. Wochenschrift.*
Schiff. — Die Beeinflüssung des Stoffwechsels durch Hypophysis und Thyroïdeapräparate. *Zeitschr. f. Klin Med.*, XXXII, 1897.
Schiff. — Hypophysis und Thyroïdea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stooffwechsel. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1897.
Schinck — Ein Fall von Akromegalie. *Prager med. Wochenschr*, 1903, n° 37.
Schipley. — *Quarterly Journal of micr. sc.*, vol. XXVII, 1887.
Schlesinger. — *Neurol. Centralblatt*, 1894.
Schlesinger. — *Neurol. Centralblatt*, 1895.
Schlesinger. — Zur Kentniss der Akromegalie. *Wiener Klin. Wochenschr*, 1897.
Schloffer. — Les opérations sur l'hypophyse. *Beitr. zur Klin. Chir.*, 1906, t L.
Schmidt. — Ueber die Beziehung der Syphilis zur Osteo-arthrop hypertr. *Münch. med. Wochenschr.*, 1892.

SCHÖNBORN. — Ueber Akromegalie. *Supp. z. Ziegler's Beiträge. Festschr.*
SCHÖNEMAN. — Hypophysis und Thyroïdea. *Virchow's Arch.*, CXXIX, 1892, f. Arnold, 1905.
SCHULTZE. — Ueber Akromegalie. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1889.
SCHULTZE und JORES. — Beitr, zur Symptom. und Anatom. der Akromeg. *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk*, XI, 1897.
SCHUTTE. — Die pathologiche Anatomie der Akromegalie. *Centralbl. f. allgem. Path. und pathol. Anatomie*, 1898, p. 59
SCHWARTZ. — *St-Petersb. med. Wochenschr.*, 1890.
SCHWARTZ. — *Lo Sperimentale*, 1892.
SCHWONER. — Ueber hereditäre Akromegalie. *Zeitschr. f. Klin. med.*, Bd XXXII, p. 202.
SCYMONOVICZ. — *Arch. f. Phys. Pflüger*, LXIV, 1896.
SEARS. — A case of acromegaly treated with thyroïd extracts. *Boston med. and surg. Journal*, 1896.
SEESEL. — Zur Entwickelung des Vorderdarm. *Arch. f. Anat. und Entw.*, 1877, p. 449.
SHASTOCK. — *Pathological Society*, 1898.
SHAW. — *Brit. med. Journal*, 1896.
SIACH. — A case of acromegaly. *The Lancet*, 1893, vol. II.
SIBLEY. — *Pathological Society*, XXXIX, 459, 1888.
SIZURINI e CAPONACO. — Un caso di acromegalia. *Riforma medica.*
SILCOCK. — A case of acromegaly. *Brit. med. Journ.*, 1890.
SILVA. — Caso d'acromegalia con atrophia dei testicoli. *Riforma medica*, 1895, vol. II.
SILVESTUNI. — *Riv. Crit. di clinic. medica.* Firenze, 15 juillet 1905. N° 28.
SMIRNOFF. — Ein ausgebildeter Fall von ausgebreiteter symetrischer Verunstaltung. *Monatschr. f. Dermatol.*, 1888.
SNELL. — Brit. med. association, 1895. *Brit. med. Journ.* V. II.
SOKOLOFF. — *Virchow's Archiv*, CXLIII, 1896.
SOMERS. — A case of acromegaly. *Occidental medical Times*, 1891.
SOUQUES et GASNES. — Un cas d'hypertrophie des pieds et des mains avec troubles vaso-moteurs. *Nouv. iconogr. de la Salpêtrière*, Paris, 1892.
SOUZA LEITE. — De l'acromégalie. Paris, 1890.
SPILLER. — *Journal of nervous and mental diseases*, XXV, 1898.
SPILLMANN et HANSHALTER. — Contribution à l'étude de l'ostéo-arthropathie hypertrophique. *Rev. de Medecine*, 1890.
SPILLMANN et HANSHALTER. — Un cas d'acromégalie. *Rev. de Medecine*, 1891.
SQUANCE. — Notes on a post-mortem examination of a case of a acromegaly.
STADELMAN. — Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. LV. *Zeitschr. f. klin. Medicine.*
STERNBERG. — Beiträge zur Kentniss der Acromegalie. *Zeitschr. f. klin. Medicin*, XXVII, 1894.
STERNBERG. — Die Akromegalie. *Specielle Pathologie und Therapie von Nothnagel.* VII. Band II, Wien 1897.
STERNBO. — Akromegalie und Akromierie. *Petersb. med. Wochenschr.* 1891.

STERZI. — *Archiv. di Anatomia e Embriologia*, 1904, Firenze.
STEVENS. — *Brit. med. Journal*, avril 1903.
STIEDA. — Ueber das verhalten der Hypoph. des Kaninchen nach Entfernung der Schildrüse. *Zieyler's Beiträge*, 1890.
STIEDA. — *Zeitschr. f. Wissensch. Zool.*, 1895.
STUMPELL. — Fall v. Akromegalie. *Münch. med. Wochenschr.*, 1889.
STUMPELL. — Beiträge zur Pathologie und patholog. Anatomie der Akromegalie. *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* XI, 1897.
STRZEMINSKI. — Les troubles oculaires dans l'acromégalie. *Arch. d'Ophtalmologie*, 1897.
STUDNICKA. — Einige Bermerk zur Histologie der Hypophysis Cerebri. *Sitzungsber. d. k. Gezellschr. f Wiss.*, Prague, 5 juillet 1901.
SURMONT. — Acromegalie. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, Paris 1890.
SUTHERBAND. — *Glasgow medical journal*, I, 215, 1898.

TAMBURINI. — Beiträge zur Pathogenese der Akromegalie. *Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*, 1894, p. 625.
TAMBURINI. — Contributo alla patogenesi dell' acromegalia. *Riv. Sperim. di Freniatria*, 1894-1895.
TAMBURINI. — Dell' acromegalia. *IXe Congresso della Soc. di Freniatria*, 1897.
TANZI. — Due case di acromegalia. *Riv. clinica*, 1891.
TARGETT. — *Pathological Society*, 1895.
TARUFI. — Schelettro con prosopectasia tredici vertebre dorsale. *Mem. d. r. Accad. delle Sc. d. Istit. di Bologna*, 1879.
TARUFI. — Della macrosomia. *Annali universali di medicina*. Vol. 247, 1897.
THAON. — L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. *Thèse de la Faculté de médecine de Paris*, 1907.
THAYER. — Hypertr. pulm. osteo-arth. and acromegaly. *New-York Med. Journ.*, 1896.
THOMAS. — Note sur un cas d'acromégalie (*Revue médicale de la Suisse romande*. XIII, 1896.
THOMSON. — Acromegaly with description of a skeletton. *Journ. of Anatomy and Phys.*, XXIV, 1890, p. 475.
THOMSON. — *Medical Acad. of Ireland*, 1898.
THOMSON and IOHSTON. — Note on the effects of pituitary feeding. *Journ. of Phys.* Vol. XXXIII, p. 189.
THORN. — Untersuchungen über die normale und path. Hypophysis cerebri des Menschen. *Arch f. mikrosc Anatomie und Entw.*, LVII, 1901.
THORBURN. — Three cases of hyperthr. pulm. osteo. arthrop. *Brit. med Journ.*, 1893.
TIKHOMIROFF. — Etude anatomo-pathologique d'un cas d'acromégalie *Presse médicale*, 1896.
TIZZONI e CENTANNI. — Sugli effetti remoti della tiroïdectomia nel cane. *Arch. per le Sc. med.*, 1890.
TRACHTENBERG. — Ein Fall von Akromegalie. *Zeitschrift f. Klin. Med.* Bd LXII, S. 212.

TRAINA. — Ricerche sperimentali sul sist. nerv. negli animali tireoprivi. *Policlino* Anno V, 1898.
TSCHISCH. — Ein Fall von Akromegalie. *Deutsche Petersb. med. Wochensch.*, 1891.

UNVERRICHT. — Akromegalie und Trauma (*Münchener med. Wochenschr*, 1895, nº 14.
UTKOFF. — Ein Beitrag zu den Sehstörungen bei Zwergwuchs und Riesewuchs resp. Akromegalie. *Berliner Klin.Wochenschr.*, 1897

VALAT. — Une acromégalique. *Gazette des Hôpitaux*, 1893, nº 128.
VALENTI. — Sullo sviloppo dell Ipofisi. *Atti Accad. med. chirurg. di Perugia*, 1894.
VALENTI — Sulla origine e sul significato della ipofisi. *Monitore Zoologico*, 1895,
VALENTI. — Sopra la prega faringea. *Monitore zoologico italiano*, 1898.
VAN BENEDEN. — *Bulletin de l'Académie royale de Médecine*, 1894.
VASSALE e SACCHI. — Sulla destruzione della gland. pituitaria. *Riv. sperim di Freniatria*. Vol. XVIII, 1892.
VASSALE e SACCHI. — Ulteriori esperienze sulla ghiand. pituit. *Ibid.*, 1894.
VASSALE. — L'ipofisi nel mixœdeme e nell acromegalia. *Riv. sperim. di Freniatria*, 1902.
VERGA. — Caso singolare di prosopectazia. *Rendiconti del R. Istit. di Scienze e Lettere*, 1864.
VERSTRAETE. — L'acromégalie. *Revue de médecine*, 1889.
VON HIPPEL. — Ein Beitrag zur Casuistik der Hypophysistumoren. *Virchow's Archiv*, Bd 126, 1891.

WADDEL. — *Lancet*, 1893.
WALDO. — Case of acromegaly. *Brit. med. Journal*, 1890.
WALTON and CHENEY. — *American neurol. Society*, 1899.
WARD. — Ueber Akromegalie. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde*, 1901.
WEICHSELBAUM. — Adenom der Hypophyse. *Virchow's Arch.* 1879.
WHITE. — *Pathological Society*, 1885.
WHITWELL. — *Journal of nervous and mental disease*, 1899.
WHYTE. — Case of acromegaly. *Lancet*, 1893.
WIDAL, ROY, FROIN. — Un cas d'acromégalie sans hypertrophie du corps pituitaire avec formation kystique dans la glande. *Rev. de méd.*, année 1906.
WIEDERSHEIM. — Senescenza filogenetica. *Riv di sc. biolog.*, 1900.
WILLS. — *Brain*, XV, 1892.
WOLLF. — Ein Beitrag zur Pathologie der Hypophyse. *Ziegler's Beitrage*, 1893.
WOLLF. — Zur Histologie der Hypophyse der normalen und paralyt. Gehirns. *Verhandlung der physik med. Gesellsch.* Würzburg, 1893
WOOD. — *Lancet*, I, 1895.
WOODS HUTSCHINSON. — The pituitary Gland as a factor in Acromegaly and Gigantism. *New-York med. Journ.*, 12 mars 1898 et juillet 1900.
WORESTER. — *Boston medical Journal*, 1896.